

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年11月14日 (14.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/089864 A1

(51) 国際特許分類⁷:

A61L 27/00

CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県 川口市本町 4 丁目 1 番 8 号 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP02/04242

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小久保正 (KOKUBO,Tadashi) [JP/JP]; 〒617-0841 京都府 長岡京市 梅ヶ丘 2-5 O Kyoto (JP). 川下 将一 (KAWASHITA,Shouichi) [JP/JP]; 〒606-8225 京都府 京都市 左京区 田中門前町 13-1 松屋レジデンス百万遍 310 号 Kyoto (JP). 宮本 武明 (MIYAMOTO,Takeaki) [JP/JP]; 〒690-0031 島根県 松江市 山代町 698-1 山代住宅 3-201 Shimane (JP).

(22) 国際出願日: 2002年4月26日 (26.04.2002)

日本語

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

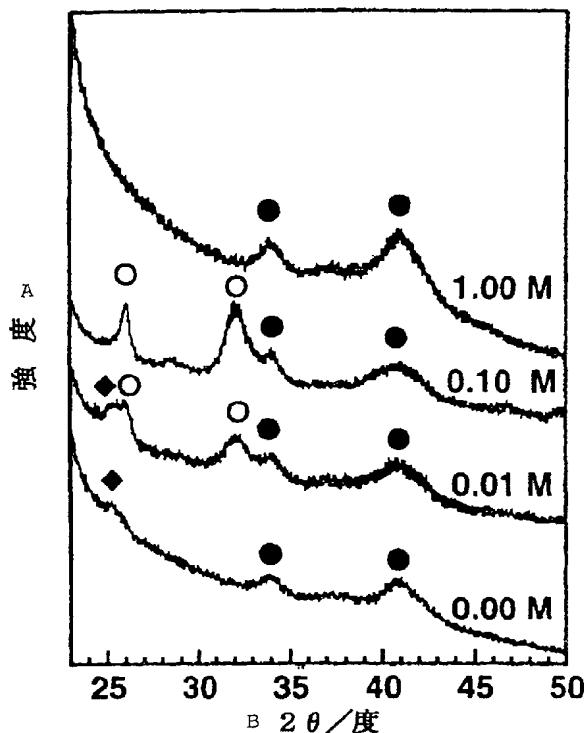
特願2001-135159 2001年5月2日 (02.05.2001) JP
特願2001-135161 2001年5月2日 (02.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY

[続葉有]

(54) Title: ANATASE-TYPE TITANIUM DIOXIDE/ORGANIC POLYMER COMPOSITE MATERIALS SUITABLE FOR ARTIFICIAL BONE

(54) 発明の名称: 人工骨に好適なアナターゼ型酸化チタン・有機高分子複合材料



A...STRENGTH B...2θ/DEGREE

(57) Abstract: Titanium dioxide/organic polymer composite materials for artificial bone, produced by forming titania gel on the surface of a substrate made of an organic polymer and treating the titania gel with warm water or an aqueous solution of an acid to convert the titania gel into a titanium dioxide membrane on which apatite having such a Ca/P atomic ratio as to constitutes the bone of a mammal can be formed from the body fluid thereof. Specifically, a hybrid material composed of an organic polymer and crystallites of anatase-type titanium dioxide which are bonded to each other on the molecular level, produced by condensing a titanium alkoxide through hydrolysis in the presence of a silanol-terminated organic polysiloxane and/or an alkoxy silyl-terminated polymer having a polyalkylene oxide chain wherein the alkylene groups are represented by the formula: -(CH₂)_n- (wherein n is an integer of 1 or above) to form through a sol a hybrid composed of a polysiloxane or a polymer having a polyalkylene oxide chain wherein the alkylene groups are represented by the above formula and titanium dioxide, and converting the titanium dioxide into crystallites of anatase-type titanium dioxide.

WO 02/089864 A1

[続葉有]



(74) 代理人: 宮本 晴視 (MIYAMOTO,Harumi); 〒105-0001
東京都港区虎ノ門一丁目19番14号 邦楽ビル7階
Tokyo (JP).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

(81) 指定国(国内): US.

(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

有機ポリマーからなる基材の表面に、チタニアゲルを形成後、該チタニアゲルを温水あるいは酸水溶液処理することにより哺乳動物の体液から哺乳動物の骨を構成するCa/P原子比のアパタイトを形成する酸化チタン膜に変性して得られる人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料、

シラノール末端を持つ有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシリル末端と式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下で、チタニウムアルコキシドを加水分解・縮合して得られるゾルを経て得られるポリシキサンまたは式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマー-二酸化チタンハイブリッドを該酸化チタンを、更にアナターゼ型酸化チタン微結晶に変換する処理をして得られた有機系高分子とアナターゼ型酸化チタン微結晶との分子レベルで結合したハイブリッド材料。

明 細 書

人工骨に好適なアナターゼ型酸化チタン・有機高分子複合材料

技術分野

本発明は、基本的には、人工骨用酸化チタンー高分子複合材料に関する。具体的には、有機ポリマー、特に、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマー基材表面に、300°C未満の低温被覆形成方法により、アパタイト形成能、特に、アパタイトに対して過飽和な無機イオン濃度の水溶液中あるいは体内でアパタイトを形成する能力を持つ酸化チタン層が形成された人工骨用酸化チタンー高分子複合材料、並びにシラノール末端を持つ有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシリル末端と式- $(CH_2)_n-$ 、但し、nは1以上の整数である、で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下でチタニウムアルコキシドを加水分解・縮合して得られるゾルを経て得られるポリシロキサンー酸化チタン複合材料または式- $(CH_2)_n-$ 、但し、nは1以上の整数である、で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマー二酸化チタンハイブリッド、を該酸化チタンをアナターゼ型微結晶に変換する処理をして得られた有機系高分子とアナターゼ型微結晶酸化チタンが分子レベルで結合した、生体活性を持ち、より骨に類似した弾性率、高伸度特性を持つ生体活性無機・有機ハイブリッド材料に関する。

背景技術

天然の骨は、有機質コラーゲン纖維が結晶状のアパタイトを繋ぎ合させて構成された3次元複合体である。このような複合体構造は、有機高分子のコラーゲン纖維上に無機質のアパタイト微粒子が規則正しく析出したものが3次元的に組み上げられることにより形成される。前記有機質コラーゲン纖維は、アパタイトに対して相補的な補強作用をし、骨に外圧が加わったときの変形を可能にする可撓性を付与する。このような機械的構造を、アパタイトで被覆された有機ポリマー纖維から3次元的に作り上げられれば、得られた複合体は、優れた骨結合能および天然の骨と同様の機械的特性を持つことから、硬組織を構成するためのアパタイトーポリマー複合体として有用である。そして、このような、観点に基づく新しい人工骨用材料の開発が盛んに行われている。

更に、骨と称しても、体を構成している骨は、体の部署によりその密度、弾性率、伸度などの機械的特性などの要求が異なり、骨代替物を開発する際にはこのようなことをも考慮しなければ、実用的な骨代替材料としては充分とは言えない。

このような中で、

A. 本発明者等は、先に有機ポリマーを顆粒状粉末のCaO、SiO₂ベースのガラスと接触させて、ヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度をもつ擬似体液（SBF：simulated body fluid）中に置き、次いで、該SBFの1.5倍の無機イオン濃度を持つ水溶液（以下、1.5 SBF）に漬けることにより、有機ポリマー上に高密度で均一な骨類似のアパタイト層が形成されることを報告している。この場合、第1工程において、前記ガラス粉末か

ら溶出したシラノール（S i - O H）基を含むシリケートイオンがポリマー表面に吸着し、次いで S i - O H 基が該表面でアパタイト核を形成する。該アパタイト核は、第 2 の工程において、周りの S B F からカルシウムおよびリン酸イオンを取り込んで自発的に成長する。しかしながら、この方法では、カラス粉末に対面するポリマー表面でのみでアパタイトが形成されるだけである。

B. また、従来骨代替材料として利用されてきた無機材料、特に酸化ケイ素と有機材料、特にポリシロキサンとを併用し、化学結合により複合化した材料も骨代替材料として開発されている。このような材料として、ウィルクス（Wilkes）は、テトラエトキシシランと末端シラノール型ポリジメチルシロキサン（P D M S）との反応によって得られる複合材料を公表している（Polymer Preprints 1985年第26巻第300頁）。本発明者らも、1999年3月25日～3月27日 社団法人日本セラミックス協会開催の「1999年年会」において、また、特開2001-79080（平成13年3月27日公開）の出願において、生体活性無機・有機ハイブリッド材料からなる骨代替材料を提案してきた。

このような、複合材料の開発により、柔軟性に優れた骨置換材料として有用な無機・有機ハイブリッド材料が提供できるようになり、頭蓋骨や顎骨などの骨置換材料としての利用性を向上させている。

前記、A. およびB. における無機・有機ハイブリッド材料の開発は、有機ポリマーの持つ柔軟性および機械的強度特性の付与機能と、無機材料のアパタイトの形成能とを高い生体活性を持つように有機的に複合化した材料を提供することを目的とするもの

である点において共通する。

発明の開示

本発明類は、前記A. およびB. の技術を、より体液中におけるアパタイトの形成能を改善した技術を提供することを基本の課題とするものであるが、その課題の解決の手法を理解しやすくするために、前記先行技術のA. およびB. との関連で説明する。

I. 前記A. の技術に対しては、ガラス粉末を用いることなく、溶液中でより均一にポリマー表面に Si-OH基を導入できれば、天然骨に類似の3次元構造を持ったアパタイト-ポリマー複合体を作るのに有用な高分子材料が提供できるのではないかと考えた。

このような考えに基づいて、先ず、機械的強度が高く、SBF中でアパタイトを形成し易い、高い生体活性を示す層の形成になじみがあるポリマー材料を見出すべく検討した。該検討の中でエステル基および／または水酸基を含有する有機ポリマー材料、特にエチレン-ビニルアルコール共重合体（以下、EVOH）を選択した。更に、該ポリマーの表面を、3-イソシアナートプロピルトリエトキシシラン [$\text{OCN}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$]（以下、IPTS）およびシリカ溶液を反応させて変性した基板材料を作成した。このように表面変性したEVOHは、1.5SBF（1.5倍の無機イオン濃度の疑似体液を意味する。）を使用した場合にはその表面にアパタイトを形成することは可能であったが、SBFをそのままのイオン濃度で用いた場合には、21日経ってもアパタイトが形成されなかった。

人工骨として使用し得るためには、人工骨表面に骨類似のアパ

タイトが SBF 中で形成されなければならない。というのは、1.5 SBF 中で形成されるアパタイトの Ca / P 原子比は天然の骨中のアパタイトの Ca / P 原子比よりもかなり小さいからである。

そこで、前記 I P T S 处理 EVOH を、人工骨により近づける目的で、次いで珪酸カルシウム (calcium silicate) 溶液で処理したものを検討した。このように珪酸カルシウム溶液で処理された試料は、SBF 中で 2 日以内でもその表面にアパタイトを形成することが確認された。しかしながら、該方法において EVOH 表面に形成された珪酸カルシウムゲル層は、急速に SBF 中に溶解するために、該表面変性した試料の表面に所望の Ca / P 原子比を持つアパタイトを形成するのが困難であった。

そこで、更に、アパタイトに対して過飽和な水溶液中あるいは体内において、天然の骨のアパタイトと同じ Ca / P 原子比を持つアパタイトが制御された状態で形成される、人工骨として有用な有機ポリマーと無機物質の複合材料を提供すべく検討する中で、結晶チタニアで表面を変性した結晶チタニアー有機ポリマー複合材料が有用ではないかと考えた。

最近、内田等 (M.Uchida, H.M.Kim, T.Kokubo and T.Nakamura, *Bioceramics*, 1999, Vol.12, 149-152) は、アナターゼのような特定の構造を持つチタニアゲル中の Ti-OH 基が SBF 中において短期間にアパタイト核の形成を引き起こすことを開示している。チタニアゲルの SBF への溶解度は、珪酸カルシウムゲルの SBF への溶解度に比べて、格段に小さい。

前記発想に基づいて、もし前記 I P T S により表面を Si-OH 変性した EVOH 基板を更にチタニアで変性させ、続く熱水処

理により E V O H 基板上のチタニア層の構造を制御できれば、得られた試料は、アパタイトに対して過飽和な水溶液中あるいは体内において高いアパタイト形成能を持つようになるのではないかと考えた。

そこで、本発明者らは、I P T S およびチタニア溶液を用いて、T i - O H 基で E V O H 基板の表面を変性する試みを行った。その中で、該表面変性処理して前記 E V O H 基板表面に形成されたチタニアの構造を制御するために、水または種々の濃度の H C I 水溶液による処理を検討した。この試みの中で、0. 1 0 M (モル) - H C I で 5 日間処理した前記 E V O H 基板は、その表面に大量のアナターゼを析出し、該アナターゼが析出した表面は S B F 中において 1 4 日以内に、その表面にアパタイトを形成することを見い出した。このことから、アナターゼ構造を持つチタニア層中の T i - O H 基が前記 E V O H 基板表面においてアパタイト核の形成を引き起こしていると考えられた。

本発明者らは、更に、0. 1 0 M - H C I による処理期間とアパタイト形成能との関連を検討すべく、0 日～最長 8 日間の間で処理期間を種々変え、得られた試料の S B F 中でのアパタイト形成能を調べた。また、該処理における p H および／または処理温度（温水温度）についても検討した。これら種々の検討の中で、チタニア処理後の、酸処理における、酸の濃度、処理期間および処理温度（温水温度）が、得られる基板のアパタイト形成能に関連することを見出し、前記 A. の発想に基づく発明の前記課題を解決することができた。

なお、ゾルーゲル法により形成したアモルファスの T i O₂ -

SiO₂薄膜層を、熱水中で処理することによりアナターゼ構造に変えるという技術が、Yoshinori Kotani等によって提案されている (J. of Sol-Gel Science and Technology 19, 585-588, 2000) が、光触媒作用について言及しているのみで、生体親和性、特に人工骨としての使用の関連については全く言及していない。

I I . 前記 B . の技術に対しては、特に弾性率 [ヒト海綿骨 (human cancellous bones) に近い弾性率を持つ] 、破断伸度、韌性、柔軟性などの優れた骨置換材料、骨修復材料を提供することである。前記課題を解決するために、本発明者らは、酸化チタン生成材料を加水分解・縮合する際に末端に反応性の基を有する有機ポリマーを共存させて、ゾル溶液を形成し、該溶液から酸化チタン - 有機ポリマーの分子レベルで結合した複合材料を調製し、該複合材料を温水処理することにより、該複合材料中にアパタイト形成能を持つ、アナターゼ型酸化チタン微結晶が生成することを発見することによって前記課題が解決できることを見出した。

発明の開示

従って、前記 A . の発想に基づく本発明は、有機ポリマーから実質的になる基材の表面にチタニアゲルを形成後、該チタニアゲルを温水あるいは酸水溶液処理することにより哺乳動物の体液から哺乳動物の骨を構成する Ca / P 原子比のアパタイト形成能を持つ酸化チタン膜に変性することにより得られる人工骨用酸化チタン - 有機ポリマー複合材料を提供するものである。好ましくは、有機ポリマーが水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリ

マーであることを特徴とする前記人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料であり、より好ましくは、基材を構成する有機ポリマーがエチレンービニルアルコール共重合体であることを特徴とする前記各人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料であり、更に好ましくは、有機ポリマーにより構成される基材が、該基材表面に Si-OH 基を形成するシランカップリング剤からなる変性剤で処理がされていることを特徴とする前記各人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料であり、一層好ましくは、シランカップリング剤は、下記一般式 1 で表示される化合物（一般式 1において、R¹ は、イソシアナート基、エポキシ基、ビニル基または塩素基を有する炭化水素基であり、R²、R³、R⁴ は、メトキシ基、あるいは、エトキシ基）であることを特徴とする前記各人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料であり、

R¹ Si (-O-R²) (-O-R³) (-O-R⁴) · · · 一般式 1
より一層好ましくは、前記チタニアゲルの温水あるいは酸水溶液処理条件がアナターゼ微結晶中に Ti-OH 基を有するチタニア膜を形成する酸濃度が pH 7 以下および／または期間 1 時間～1 ヶ月および／または温度 30 °C～120 °C とするものであることを特徴とする前記各酸化チタンー有機ポリマー複合材料である。

また、アパタイトに対して過飽和な水溶液との接触によりアパタイト層が表面に形成されたことを特徴とする前記いずれかの酸化チタンー有機ポリマー複合材料である。前記温水処理により、生体活性を付与できるだけでなく、弾性率、破断伸度を著しく変化させ得ることの発見は、予測していなかった驚くべき効果の発見であった。

また、前記 B. の発想に基づく本発明の第 1 は、シラノール末端を持つ有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシシリル末端と式- $(CH_2)_n-$ （n は 1 以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下で、または、さらに必要により溶剤を加えて、チタニウムアルコキシドを加水分解・縮合して得られるゾルを経て得られるポリシロキサンまたは式- $(CH_2)_n-$ （n は 1 以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマー-二酸化チタンハイブリットを、更にアナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理をして得られた有機系高分子とアナターゼ型微結晶酸化チタン分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料である。好ましくは、アナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理が 30 °C ~ 120 °Cまでの温水もしくは酸水溶液中に浸漬することであることを特徴とする前記有機系高分子とアナターゼ型酸化チタン微結晶との分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料であり、更に、前記各ハイブリッド材料をアパタイトに対して過飽和な水溶液中で表面にアパタイトを形成したことを特徴とする生体活性無機・有機ハイブリッド材料である。または、これらの生体活性無機・有機ハイブリッド材料の骨置換材料としての使用である。

前記 B. の発想に基づく本発明の第 2 は、シラノール末端を持つ有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシシリル末端と式- $(CH_2)_n-$ （n は 1 以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下

10

でチタニウムアルコキシドを加水分解・縮合して得られるゾルからなる骨修復材料としての使用である。

前記B. の発想に基づく本発明の第3は、シラノール末端を持つ有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシシリル末端と式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下で、または、さらに必要により溶剤を加えて、チタニウムアルコキシドを加水分解・縮合してゾルまたはゾル溶液を作製し、ゾル溶液からポリシロキサンまたは式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマー-二酸化チタンハイブリッドを生成させ、次いでアナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理をして有機系高分子とアナターゼ型酸化チタン微結晶とが分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料を製造する方法である。好ましくは、アナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理が、温水もしくは酸水溶液中に浸漬する処理であることを特徴とする前記有機系高分子とアナターゼ型微結晶酸化チタンとが分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料を製造する方法である。

前記B. の発想に基づく本発明の第4は、シラノール末端有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシシリル末端と式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下で、または、さらに必要により溶剤を加えて、チタニウムアルコキシドを加水分解・縮合してゾルまたはゾル溶液を作製し、ゾル溶液か

1 1

らポリシキサンまたは式一 (C_2H_2)_n- (nは1以上の整数である。)で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマー-二酸化チタンハイブリットを生成させ、次いでアナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理をして有機系高分子とアナターゼ型微結晶酸化チタンとが分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料を製造し、得られた生体活性無機・有機ハイブリッド材料をアパタイトに対して過飽和な水溶液中に浸漬して前記生体活性無機・有機ハイブリッド材料表面にアパタイトを形成したことを特徴とする生体活性無機・有機ハイブリッド材料を製造する方法である。

図面の簡単な説明

第1図は、未処理のEVOH基板(EVOH)、IPTS処理EVOH基板(IPTS-EVOH)、およびIPTSおよびチタニア処理EVOH基板(IPTS-Ti-EVOH)表面のXPSスペクトルを示す。

第2図は、IPTSおよびチタニア処理した後、最長5日間までの種々の期間〔0日(1d)、3日(3d)、5日(5d)〕熱水処理したEVOH基板表面のTF-XRD観察パターンであり、●はEVOH、◆はアナターゼを示す。

第3図は、前記第2図の試料をSBF中に最長2週間〔0週(0W)、1週(1W)、2週(2W)〕漬けた場合の試料表面のTF-XRDパターンであり、●はEVOH、◆はアナターゼを示す。

第4図は、前記IPTSおよびチタニア処理した後、5日間熱水

1 2

処理し、更に 1. 00M の H C 1 で処理した前後の E V O H 基板（未処理 = U - E V O H、処理 = T - E V O H）表面の X P S スペクトルを示す。

第 5 図は、前記 I P T S およびチタニア処理した後、3 日 (a) あるいは 5 日 (b) 間熱水処理し、更に 1. 00M の H C 1 で処理した E V O H 基板を最長 2 週間 [0 週 (0 W)、1 週 (1 W)、2 週 (2 W)] までの種々の期間 S B F 中に浸漬した場合の基板表面の T F - X R D パターンであり、●は E V O H、○はアパタイト、◆はアナターゼを示す。

第 6 図は、前記 I P T S およびチタニア処理した後、0. 00 ~ 1. 00M - H C 1 で処理した E V O H 基板 [0 M - H C 1 で処理 (0. 00M)、0. 010M - H C 1 で処理 (0. 010M)、0. 10M - H C 1 で処理 (0. 10M)、1. 00M - H C 1 で処理 (1. 00M)] 表面の X P S スペクトルを示す。

第 7 図は、前記 I P T S およびチタニア処理した後、0. 00 ~ 1. 00M - H C 1 で処理した E V O H 基板 [0 M - H C 1 で処理 (0. 00M)、0. 010M - H C 1 で処理 (0. 010M)、0. 10M - H C 1 で処理 (0. 10M)、1. 00M - H C 1 で処理 (1. 00M)] 表面の T F - X R D パターンであり、●は E V O H、◆はアナターゼを示す。

第 8 図は、第 7 図の E V O H 基板 [0 M - H C 1 で処理 (0. 00M)、0. 010M - H C 1 で処理 (0. 010M)、0. 10M - H C 1 で処理 (0. 10M)、1. 00M - H C 1 で処理 (1. 00M)] を 2 週間 S B F 中に浸漬した後の試料表面の T F - X R D パターンであり、●は E V O H、◆はアナターゼ、○

1 3

はアパタイトを示す。

第9図は、前記IPTSおよびチタニア処理した後、0.10M-HClで1～8日間処理、または未処理のEVOH基板〔未処理(U)、1日(1d)、3日(3d)、5日(5d)、8日(8d)〕表面のXPSスペクトル(a)、およびTF-XRDパターン(b)であり、●はEVOH、○はアパタイト、◆はアナターゼを示す。

第10図は、前記IPTSおよびチタニア処理した後、0.10M-HClで1(b)、3(c)、5(d)および8日(e)処理したEVOH基板、並びに未処理の基板(a)を、SBF中に14日間までの種々の期間浸漬した場合の試料〔0日(0d)、2日(2d)、4日(4d)、7日(7d)、14日(14d)〕表面のTF-XRDパターンであり、●はEVOH、◆はアナターゼ、○はアパタイトを示す。

第11図は、60°C(a)または80°C(b)で種々の期間温水処理したPDMS-TiO₂ハイブリッド材料(PD10といふ。)〔0日(0d)、1日(1d)、3日(3d)、7日(7d)〕の表面薄膜X線回折パターンであり、●はアナタース、△はポリジメチルシロキサンを示す。

第12図は、60°C(a)または80°C(b)で種々の期間温水処理したPD10〔0日(0d)、1日(1d)、3日(3d)、7日(7d)〕の擬似体液(SBF)への浸漬7日後の試料表面の薄膜X線回折パターンであり、○はアパタイト、●はアナタース、△はポリジメチルシロキサンを示す。

第13図は、温水80°Cで、7日間処理したPD10ハイブリッ

1 4

ド材料の応力 (M P a) - ひずみ (%) 曲線 [処理前 (P T) 、処理後 (A T)] を示す。

第 1 4 図は、ゾル製造原料 Si-PTMO/TiPT の組成比 (重量比) を変えて得られたハイブリッド材料 [P T 3 0 (重量比 3 0 / 7 0) 、 P T 4 0 (重量比 4 0 / 6 0) および P T 5 0 (重量比 5 0 / 5 0)] の温水処理前 (P T) および温水処理後 [(9 5 °C で、 2 日間 (9 5 - 2 d) 、 8 0 °C で、 7 日間 (8 0 - 7 d)] の試料の表面の薄膜 X 線回折パターンであり、 ● はアナタースを示す。

第 1 5 図は、第 1 4 図の 9 5 °C で、 2 日間温水処理 (9 5 - 2 d) した P T 3 0 、 P T 4 0 および P T 5 0 を擬似体液 (S B F) 中に浸漬処理 [処理前 (P T) 、 1 日 (1 d) 、 3 日 (3 d) 、 7 日 (7 d) および 1 4 日 (1 4 d) 間処理] した後の試料の表面の薄膜 X 線回折パターンであり、 ○ はアパタイト、 ● はアナタースを示す。

第 1 6 図は、第 1 4 図の 8 0 °C で、 7 日間温水処理 (8 0 - 7 d) した P T 3 0 、 P T 4 0 および P T 5 0 を擬似体液 (S B F) 中に浸漬処理 [処理前 (P T) 、 1 日 (1 d) 、 3 日 (3 d) 、 7 日 (7 d) および 1 4 日 (1 4 d) 間処理] した後の試料の表面の薄膜 X 線回折パターンであり、 ○ はアパタイト、 ● はアナタースを示す。

第 1 7 図は、第 1 4 図の 9 5 °C で、 2 日間温水処理 (9 5 - 2 d) した P T 4 0 の曲げ試験の応力 (M P a) - ひずみ (%) 曲線 [温水処理前 (P T) 、 処理後 (A T)] を示す。

本発明をより詳細に説明する。

前記 A. の発想に基づく本発明に関する。

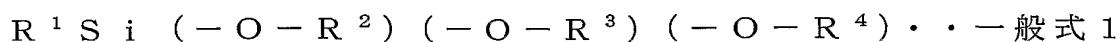
I. 基板材料、特に E V O H からの基板の製造。

基板形成材料としては、ヒトなど、哺乳動物に親和性を持ち、アパタイトに対して過飽和な水溶液中でアパタイト形成能を持つチタニア層を形成できるものならばどの様な有機ポリマーでも使用でき、このような材料として、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーなどを好ましい材料として挙げることができる。特にエチレン－ビニルアルコール共重合体は好ましい材料として挙げることができ、共重合比を制御することにより好ましいものとして使用できる。

I I . 基材、特に E V O H 基材表面の変性

E V O H 基材などはそのままでも使用できるが、該基材表面を S i - O H 基が形成される変性処理をするのが好ましい。

そのような材料として、下記一般式 1 で表示される化合物（一般式 1 において、R¹は、イソシアナート基、エポキシ基、ビニル基または塩素基を有する炭化水素基であり、R²、R³、R⁴は、メトキシ基、あるいは、エトキシ基である）シランカップリング剤を挙げることができる。



I I I . ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィンのように、そのままではアパタイトに対して過飽和な水溶液中でアパタイト形成能を持つチタニア層を形成できない有機ポリマー材料でも、このようなポリマーに親和性を持つ有機基と前記 S i -

16

O H 基を形成する前記のような変性処理剤を用いることにより、本発明における酸化チタンー有機ポリマー複合材料を構成する基材材料として使用できる。

ここで、基材とは、単に板状、ブロック状などの単純な構造のものだけでなく、哺乳動物の骨のような複雑な形状のものをも含む概念である。

I V. 基材表面に Si-OH 基を形成する処理の例、特に IPTS による処理

窒素雰囲気下で、IPTS、乾燥トルエンおよびジラウリン酸ジ-n-ブチルすずからなるシラン溶液中に EVOH 基板を浸漬する。特に、50°C で、6 時間、重量比が、IPTS : トルエン : ジラウリン酸ジ-n-ブチルすず = 50 : 50 : 0.25 からなるシラン溶液中に浸漬する。反応後、該基板をテトラヒドロフラン、乾燥 2-プロパノールおよび乾燥トルエンで慎重に洗浄後、真空中で 24 時間乾燥する。次いで、試料を、40°C で 1~2 時間 0.05M-HCl 水溶液に浸漬する。該溶液から取り出した試料を、40°C の超純水中に 12 時間浸漬し、次いで減圧下、室温において 24 時間乾燥する。

IPTS に変えて、ビニルトリメトキシシランやシランクロライドトリイソプロポキサイドなどの、前記一般式 1 のようなシランカップリング剤を使用できる。

V. チタニア膜を形成するためのチタニア処理

超純水、HNO₃ および無水 C₂H₅OH の混合液を、Ti(Oi-C₃H₇)₄ および無水 C₂H₅OH の混合液中に 0°C でゆっくりと滴下、混合することにより、モル比 1.0 : 1.0 : 0.1 :

$9 \cdot 25 = Ti(O_i - C_3H_7)_4 : H_2O : HNO_3 : C_2H_5OH$ のチタニア溶液を調製する。

前記 I P T S 処理 E V O H 基板を、前記チタニア溶液に室温において 24 時間浸漬した後、20 mm／分の速度で引き上げ、次いで 100°Cにおいて 10 分間乾燥した。次いで該試料を同じ溶液に浸漬し、直ちに同じ速度で取り出し、次いで 100°Cにおいて 10 分間乾燥する。このような操作を 4 回繰り返した後、最後に、試料を 100°Cで 24 時間乾燥する。

V I . チタニア層にアパタイト形成能を付与する H C 1 水溶液による処理

(a) I P T S およびチタニア処理 E V O H 基板を、80°Cの熱水で 5 日間処理し、いくつかの試料は、さらに 1.00M の H C 1 で、40°Cにおいて 24 時間処理した後、超純水で、40°Cにおいて 24 時間洗浄する（実施例 1）。

(b) I P T S およびチタニア処理 E V O H 基板を、最高濃度 1.00M までの種々の濃度で、すなわち、処理に用いる H C 1 水溶液の濃度を変えて、また液を温度 80°Cとして H C 1 水溶液で 5 日間処理した後、超純水で、40°Cにおいて 24 時間洗浄する（実施例 2）。

(c) I P T S およびチタニア処理 E V O H 基板を、最長 8 日間までの種々の期間、すなわち、H C 1 水溶液による処理期間を変えて 80°Cにおいて、0.10M-H C 1 水溶液中で処理する。取り出した試料は、40°Cにおいて、超純水中で 10 時間洗浄する（実施例 3）。

V I I . 模似体液 (S B F) 中への浸漬によるアパタイト形成能

18

の試験

試料を、pH 7.40 および温度 36.5 °C に調整された 30 mL の SBF に、最長 14 日間までの種々の期間浸漬する。試料は該溶液から取り出し、超純水により静かに洗浄後、室温にて乾燥する。

アパタイトに対して過飽和な水溶液の一例（擬似体液：SBF、ヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を有する。

[T. Kokubo, H. Kusitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, "Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W", J. Biomed. Mater. Res. 24, 721-734 (1996)] を表 1 にアパタイトに対して過飽和な水溶液としての擬似体液 (SBF) とヒトの血しょうを示す。

【表 1】

イオン	濃度 / mM	
	擬似体液	血しょう
N a ⁺	1 4 2	1 4 2
K ⁺	5 . 0	5 . 0
M g ²⁺	1 . 5	1 . 5
C a ²⁺	2 . 5	2 . 5
C l ⁻	1 4 8	1 0 3 . 0
H C O ₃ ⁻	4 . 2	2 7 . 0
H P O ₄ ²⁻	1 . 0	1 . 0
S O ₄ ²⁻	0 . 5	0 . 5

また、前記B. の発想に基づく本発明について。

チタニウムアルコキシドを加水分解・縮合してゾルまたはゾル溶液を調製する際、生成するチタニアゾルに反応性の基を少なくとも両末端に持ち、体液に対し親和性を持ち、かつ拒絶特性を持たない有機ポリマーの存在下で行うことが重要である。

そのような有機ポリマー（オリゴマーを含む）として、シラノール末端有機ポリシロキサン、モノ、ジ、またはトリアルコキシリル末端とポリテトラアルキレンオキシド鎖を持つポリマーなどを好ましいものとして挙げることができる。ポリオレフィンの両末端に反応性の基を導入することによってオレフィン鎖を導入できる。

V I I I . チタニウムアルコキシドとしては、チタン酸テトラエチル（T E O T）、チタン酸テトライソプロピル（T i P T）などを好ましいものとして挙げることができる。

更に、前記ゾルまたはゾル溶液を調製する際、有機高分子、ガラス、炭素、炭化ケイ素などの弾性係数の高い繊維を入れると、ハイブリッド材料の弾性係数と機械的強度を向上させることができる。

I X . 得られた試料のアパタイト形成能の試験および表面構造の解析

1 , 模似体液（S B F）中への浸漬によるアパタイト形成能の試験 ;

試料を、p H 7 . 4 0 および温度 3 6 . 5 °C に調整された 3 0 m L の S B F に、最長 1 4 日間の種々の期間浸漬し、該試料を該溶液から取り出し、超純水により静かに洗浄後、室温にて乾燥して

20

作成し、

2, X線光電子分光器 (XPS : MT-5500, ULVAC-PHI Co., Ltd. 製) および

3, 薄膜X線回折計 (TF-XRD : RINT 2500, (株) Rigaku製) にて調べた。

X. 得られた試料の力学的性質の測定；

オートグラフ (曲げ強度 : AGS-10KNG、島津製作所製、引張り強度 : DSS-500、島津製作所製) にて測定した。

実施例

以下本発明を実施例によって更に詳細に説明する。これは本発明の有用性を更に明確にすることを意図するものであって、本発明を限定するものではない。

実施例 1

1、EVOH基板の製造

エチレン含有量32モル%のEVOH (クラレ株式会社製) を、ホットプレスにより成形し、これから、厚さ1mm、縦、横10mmの板状試料を切り出し、#400ダイヤモンド板で研磨した。これをアセトンおよび2-プロパノールで洗浄し、次いで、真空下、100°Cで、24時間乾燥して、EVOH基板を作成した。

2、該基材の表面を3-イソシアナートプロピルトリエトキシラン [(IPTS)] で処理し、次いで、HClで処理することにより、更にSi-OCH₂H₅基を加水分解してSi-OHに変えた。HCl処理後、試料を室温で真空乾燥した (以下、IPTS処理EVOHという。)。

2 1

3、超純水、 HNO_3 および無水 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ の混合液を、 $\text{Ti(Oi-C}_3\text{H}_7)_4$ および無水 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ の混合液中に 0°C でゆっくりと滴下、混合することにより、モル比 $1.0 : 1.0 : 0.1 : 9.25 = \text{Ti(Oi-C}_3\text{H}_7)_4 : \text{H}_2\text{O} : \text{HNO}_3 : \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ のチタニア溶液を調製した。

前記IPTS処理EVOH基板を、前記チタニア溶液に室温において24時間浸漬した後、 $20\text{ mm}/\text{分}$ の速度で引き上げ、次いで 100°C において10分間乾燥した。次いで該試料と同じ溶液に浸漬し、同じ速度で取り出し、次いで 100°C において10分間乾燥した。このような操作を4回繰り返した後、最後に、試料を 100°C で24時間乾燥した。

4、次いで、該試料を、最高5日までの種々の期間 80°C の熱水に漬けて処理をした。いくつかの試料は、更に 1.00M の HCl で、 40°C において24時間処理した後、超純水で、 40°C において24時間処理した。

第1図に、未処理のEVOH基板(EVOH)、IPTS処理EVOH基板(IPTS-EVOH)、およびIPTSおよびチタニア処理EVOH基板(IPTS-Ti-EVOH)のXPSスペクトルを示す。IPTS処理EVOH基板では、 N_{1s} 、 Si_{2s} 、および Si_{2p} に基づくピークが観察された。このことは試料上にはIPTSが存在することを示唆している。チタニア処理後には、 Ti_{2p} 、 Ti_{3s} 、および Ti_{3p} に基づく新規なピークが観察された。このことは、IPTS処理EVOH基板上にはチタニア層が形成されたことを示唆している。

熱水で最長5日間までの種々の期間[0日(1d)、3日(3d)、

22

5日(5d)]処理した、IPTSおよびチタニア処理EVOH基板の表面のTF-XRDパターンを第2図に示す。熱水処理が0～3日[0日(1d)、3日(3d)、5日(5d)]の試料からは、EVOHに起因する2つのピーク、すなわち約34°および41°のピークのみが観察された。これに対して、熱水で5日間処理した試料からは、アナターゼ構造に起因する小さなピークが観察された。このことは、EVOH上に形成されたアモルファスチタニアゲル層が、熱水による5日間の処理によりアナターゼ構造に変わったことを示している。

5、得られた試料を前記VII.で記載した条件(最長2週間)において、前記表1に記載のSBF中に浸漬してアパタイト形成能を調べた。アパタイトが形成されたかどうかは、前記IX.に記載の装置により調べた。

第3図から理解されるように、熱水で5日間処理した試料は、SBF中に2週間(2W)漬けられても、その表面にアパタイトを形成しなかった。これは、表面に形成されたTi-OH基が少量であった、および表面層中に残ったアルコキシル基によりゲル表面が疎水性を示したためと考えられる。

6、試料表面に残ったアルコキシル基を加水分解してTi-OH基にするために、試料を更に1.00MのHClで処理した。

第4図に、IPTSおよびチタニア処理EVOH基板を熱水により5日間処理しただけの試料と、更に1.00MのHClで処理した試料(T-EVOH)と、処理しない試料(U-EVOH)のXPSスペクトルを示す。HClで処理した試料では、処理しない試料に比べ、チタンに対する炭素の相対ピーク強度が小さく

2 3

なった。この結果は、H C I 処理により試料上のT i - O H基の数が増加したことを示唆している。

7、第5図に、3日〔図5(a)〕または5日〔図5(b)〕間熱水処理し次いで1. 00M-H C I処理したI P T Sおよびチタニア処理E V O H基板を最長2週間〔0週(0W)、1週(1W)、2週(2W)〕までの種々の期間S B F中に浸漬した試料表面のT F-X R Dパターンを示す。この結果は、3日(a)および5日(b)間熱水中で、そして更に1. 00M-H C I処理したI P T Sおよびチタニア処理E V O H基板は、S B F中において、その表面に1週間以内にアパタイト(○)を形成したことを示す。

試料表面に形成された多数のT i - O H基によりS B F中においてアパタイトが形成されたものである。5日間熱水処理した試料におけるアパタイトのピーク強度は3日間処理したものに比べて大きかった。これは、前者におけるアナターゼの析出量が後者における析出量に比べて多いためである。というのは、アナターゼ構造を有するチタニアゲル上のT i - O H基は、アモルファスチタニアゲル上におけるT i - O H基に比べて高いアパタイト形成能を持つからである。

実施例2

1、E V O H基板の製造

エチレン含有量32モル%のE V O H(クラレ株式会社製)を、ホットプレスにより成形し、これから、厚さ1mm、縦、横10mmの板状試料を切り出し、#400ダイヤモンド板で研磨した。これをアセトンおよび2-プロパノールで洗浄し、次いで、真空下、100°Cで、24時間乾燥して、E V O H基板を作成した。

2 4

第6図に、0.00～1.00M-HClで処理したIPTSおよびチタニア処理EVOH基板〔0M-HClで処理(0.00M)、0.010M-HClで処理(0.010M)、0.10M-HClで処理(0.10M)、1.00M-HClで処理(1.00M)〕のXPSスペクトルを示す。1.00Mより低濃度のHClで処理されたIPTSおよびチタニア処理EVOH基板ではTiによるピークが観察された。他方、1.00M-HClで処理した試料に対してはTiによるピークが観察されなかった。この試料によるスペクトルは、第1図中のIPTS処理EVOH基板(IPTS-EVOH)のスペクトルとかなり類似している。

第7図に、0.00～1.00M-HClで処理したIPTSおよびチタニアー処理EVOH基板表面のTF-XRDパターンを示す。IPTSおよびチタニア処理EVOH(0.00M)に対しては、EVOHに基づく約34°および41°における2つだけのピークが観察された。このことから、試料上に形成されたチタニア層はアモルファスであると解釈される。濃度1.00M未満のHCl水溶液で処理した試料〔0.010M-HClで処理(0.010M)、0.10M-HClで処理(0.10M)、1.00M-HClで処理(1.00M)〕に対しては、アナターゼ(◆)に基づくピークが観察された。アナターゼに基づくピーク強度は、HCl濃度0.10MまではHCl濃度の増加に伴って増加した。これらの結果は、試料上に形成されたアモルファスチタニアゲル層は、0.00～0.10Mまでの濃度のHCl水溶液による処理によりアナターゼ構造に変化していることを示唆している。1.00M-HClで処理した試料ではアナターゼに

25

基づくピークは観察されなかった。アナターゼに基づくピークが観察されなかったのは、第6図のXPSの結果から、試料上に形成されたチタニア層が1.00M-HCl中で溶解したことによる。

第8図に、第7図の0.00~1.00M-HClで処理したIPTSおよびチタニア処理EVOH基板を、2週間SBF中に浸漬した試料表面のTF-XRDパターンを示す。0.01および0.10M-HClで処理した試料に対しては、アパタイト(○)に基づくピークが観察された。アパタイトに基づくピークは、0.10M-HClで処理した試料の方が0.01M-HClで処理した試料に比べて強かった。これらのこととは、0.01および0.10M-HClで処理したIPTSおよびチタニア処理EVOH基板は、SBF中において2週間以内にその表面にアパタイトを形成すること、また、試料のアパタイト形成能はHCl濃度が0.10Mまでは、HCl濃度の増加と共に向上することを示している。これは、HCl処理による試料上のアナターゼ析出量が、HCl濃度が0.10Mに達するまでは、濃度の増加に伴って増加するためである。

これらのことから、アパタイト形成能の高い試料は、0.10MのHCl水溶液を用いる場合に得られる、と考えることができる。

実施例3

1、EVOH基板の製造

エチレン含有量32モル%のEVOH（クラレ株式会社製）を、ホットプレスにより成形し、これから、厚さ1mm、縦、横10

2 6

m m の板状試料を切り出し、# 4 0 0 ダイヤモンド板で研磨した。これをアセトンおよび 2 - プロパノールで洗浄し、次いで、真空下、1 0 0 °C で、2 4 時間乾燥して、E V O H 基板を作成した。

第 9 図に、0. 0 1 M - H C I で 1 ~ 8 日間処理、または未処理の I P T S およびチタニア処理 E V O H 基板〔未処理 (U) 、1 日 (1 d) 、3 日 (3 d) 、5 日 (5 d) 、8 日 (8 d) 〕の表面の X P S スペクトル〔第 9 図の (a) 〕を示す。X P S スペクトルにおいて、C_{1s}、T i_{2p}、T i_{3s}、および T i_{3p}に基づくピーク類は全ての試料において観察された。これは、試料表面にチタニア層が存在していることを示唆している。T i_{2p}に対する C_{1s}の相対ピーク強度は、H C I の処理期間の増加に伴って減少した。このことは、以下のように説明できる。すなわち、I P T S およびチタニア処理した試料表面に形成されたチタニア層中にはアルコキシル基が数多く含まれている。これは、チタニア処理の際の乾燥温度が低いため (1 0 0 °C) である。該試料を、次いで H C I で処理すると、H C I の触媒効果により試料表面に存在するアルコシキル基が加水分解されて T i - O H 基に変わる。

H C I による処理を受けない、および 1 日間の H C I による処理がされた試料では、T F - X R D パターン〔第 9 図の (b) 〕中に E V O H に基づく約 3 4° および 4 1° における 2 つだけのピークが観察された。これらの結果から、これらの試料上に形成されたチタニアの構造は、主としてアモルファスであることが理解される。3 ~ 8 日間 H C I で処理された試料においてアナターゼに基づくピークが観察された。

アナターゼによるピークの強度は、H C I による処理期間の増

加に伴って大きくなつた。これらの結果は、試料の表面に形成されたアモルファスチタニア層が、H C 1 処理によりアナターゼに変わることおよび、アナターゼの析出量は、最長 8 日までは、H C 1 による処理期間の増加に伴つて、増加することを示している。

第 10 図に、未処理 (a) および H C 1 で 1 日 (b) ~ 8 日 (e) 間処理し、次いで SBF 中に最長 14 日間の種々の時間浸漬した I P T S およびチタニア処理 E V O H 基板 [0 日 (0 d) 、 2 日 (2 d) 、 4 日 (4 d) 、 7 日 (7 d) 、 14 日 (14 d)] の表面の T F - X R D パターンを示す。未処理の試料 (a) では、アパタイトに基づくピークは観察されなかつた。他方、H C 1 で 1 (b) , 3 (c) , 5 (d) および 8 (e) 日間処理した試料では、それぞれ SBF 浸漬 14 、 7 、 4 および 2 日後に、はじめてアパタイトに基づくピークが観察された。アパタイトのピーク強度は、5 日間 H C 1 処理をしたものより、8 日間処理をしたものの方が大きかつた。これらの結果は、1 ~ 8 日間 H C 1 で処理した I P T S およびチタニア処理 E V O H 基板が、その表面に SBF 中で 14 日以内にアパタイトを形成すること、およびアパタイト形成に要する期間は、H C 1 処理期間の増加に伴つて、2 日まで短縮されることを示している。これは、アナターゼ構造のチタニア層中における Ti - OH 基が、SBF 中でのアパタイトの核形成を誘起したためと考えることができる。

前記アパタイトに対して過飽和な水溶液との接触によりアパタイト層が表面に形成された材料は、人工骨材料として有用である。

以上の具体例は、前記 A. の発想に基づく発明に関するものである。

実施例 4

チタン酸テトラエチル（T E O T）、アセト酢酸エチル（E A c A c）およびエタノール（E t O H）とを攪拌混合し、これにポリジメチルシロキサン（P D M S）分子量 5 5 0 を加えて攪拌混合し、これに水（H₂O）およびエタノールを追加し更に混合してゾル溶液を調製する。ゾルの組成は、P D M S / T E O T (S_i / T_i) = 1. 3 6、E A c A c / T E O T = 2、H₂O / T E O T = 2、およびE t O H / T E O T = 8となるように配合した。

該ゾル溶液を、テトラフルオロエチレン製の容器に入れ、小さな穴を設けたアルミ箔で覆い、70°Cで、2日間ゲル化することにより P D M S - T i O₂ハイブリッド材料の前駆体を得、これを100°Cにおいて、2日間、更に150°Cにおいて、3日間加熱処理することにより、P D M S - T i O₂ハイブリッド材料（P D 1 0 という。）を得た。

得られた P D M S - T i O₂ハイブリッド材料を60°Cまたは80°Cの蒸留水入れた容器に入れ浸漬し、該容器を振とうさせながら温水処理をし、本発明のアナターゼ型微粒子結晶酸化チタン - P D M S ハイブリッド材料（温水処理 P D 1 0 という。）を得た。

第11図に前記60°C（a）または80°C（b）で温水処理したP D 1 0 の表面薄膜X線回折パターンを示す。これらを前記表1に記載の擬似体液（p H 7. 4 0、温度 3 6. 5 °C）へ浸漬した。

60°Cまたは80°Cで種々の期間温水処理したP D 1 0 [0日

2 9

(0 d)、1日(1 d)、3日(3 d)、7日(7 d)]の前記擬似体液への浸漬7日間後の試料表面の薄膜X線回折パターンを第12図〔温度60°C(a)、温度80°C(b)〕に示す。アバタイト(○)の生成が確認された。

前記温水80°Cで、7日間処理したP D M S - T i O₂ハイブリッド材料から切り出した、引っ張り試験片(A T)(巾2mm×厚さ1-2mm×長さ15mm)を、2mm/分の速度で引っ張り、応力(MPa)-ひずみ(%)曲線を測定した〔処理前の試料(P T)からのものを比較試料とした。〕(第13図)。

のことから、温水処理により破断伸びの特性が改善されたことが確認された。

実施例5

チタン酸テトライソプロピル(T i P T)、水(H₂O)、塩酸(H C 1)およびイソプロピルアルコール(I P A)からなる溶液に、3-イソシアナートプロピルトリエトキシシリル末端ポリテトラメチレンオキシド(S i - P T M O)とイソプロピルアルコールを加え混合し、これに更に水およびイソプロピルアルコールを追加、混合しゾル溶液を調製する。ゾル製造原料の組成比、試料名を表2に示す。

S i - P T M Oは、ポリテトラメチレンオキシド(P T M O)[H O - (C H₂)₄ - O]_n - H]と2モルの3-イソシアナートプロピルトリエトキシシリラン[C₂H₅O]₃S i (C H₂)₃NCO]とを反応させることにより得られる。

【表2】

組成			
試料名	Si-PTMO/TiPT (重量比)	H ₂ O/TiPT (モル比)	HCl/TiPT (モル比)
P T 3 0	3 0 / 7 0	2	0 . 0 5
P T 4 0	4 0 / 6 0	2	0 . 0 5
P T 5 0	5 0 / 5 0	2	0 . 0 5

該ゾル溶液を、テトラフルオロエチレン製の容器に入れ、小さな穴を設けたパラフィンフィルムで覆い、室温で4週間ゲル化および乾燥することによりPTMO-TiO₂ハイブリッド材料の前駆体をゲル化および乾燥により得た。

得られたPTMO-TiO₂複合材料の前駆体を80°Cまたは95°Cの蒸留水を入れた容器に、前者の場合7日間、後者の場合2日間浸漬し、温水処理をし、本発明のPTMO-TiO₂ハイブリッド材料〔(95°Cで、2日間(95-2d)、80°Cで、7日間(80-7d)〕を得た。

PT30、PT40およびPT50の温水処理前および温水処理後のPTMO-TiO₂ハイブリッド材料の表面薄膜X線回折パターンを第14図に示す。アナターゼ型のTiO₂の生成(●)が確認された。

95°Cの温水で2日間浸漬処理した試料(95-2d)を、種々の期間前記表1に記載の擬似体液中に浸漬処理〔処理前(P T)、1日(1d)、3日(3d)、7日(7d)および14日(14

3 1

d) 間処理] した後の P T M O - TiO₂ハイブリッド材料の表面薄膜X線回折パターンを第15図に示す。アパタイト(○)の生成が確認された。

80°Cの温水で7日間浸漬処理した試料(80-7d)を、種々の期間前記表1に記載の擬似体液中に浸漬処理[処理前(P T)、1日(1d)、3日(3d)、7日(7d)および14日(14d)間処理]した後の P T M O - TiO₂ハイブリッド材料の表面薄膜X線回折パターンを第16図に示す。アパタイト(○)の生成が確認された。

得られた試料から3×4×30mm³の試料片[温水処理前(P T)、処理後(A T)]を作り、該試料片を巾3mm×厚さ4mm×支持部材間距離15mmの条件で、クロスヘッド速度0.5mm/分で曲げ試験をし、応力(MPa)-ひずみ(%)特性を求めた。

結果を第17図に示す。曲げひずみ特性の改善が見られる。以上の具体例4、および5は、前記B.の発想に基づく発明に関するものである。

産業の利用可能性

以上述べたように、本発明のA.の発想に基づいて形成されたチタニア層は、そのアパタイト形成能が人工骨として使用可能となる程度に向かっている点で、実用的な人工骨に好適なチタニア-有機ポリマー複合材を提供した点において、また、本発明のB.の発想に基づいて形成されたアナターゼ型酸化チタン-有機ポリマーハイブリッド材料は骨置換材料、骨修復材料としての生体活

3 2

性を持つと同時に、破断伸び（高伸度）特性が改善されるという、機械的強度特性および生体活性を同時に改善した有機的に複合化した材料を提供できたという優れた効果をもたらすものである。

3 3

請　求　の　範　囲

1. 有機ポリマーから実質的になる基材表面にチタニアゲルを形成後、該チタニアゲルを温水あるいは酸水溶液処理することにより哺乳動物の体液から哺乳動物の骨のアパタイトと同じCa/P原子比のアパタイトを形成する酸化チタン膜に変性することにより得られる人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
2. 有機ポリマーが水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーであることを特徴とする請求の範囲1に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
3. 基材を構成する有機ポリマーがエチレンービニルアルコール共重合体であることを特徴とする請求の範囲2に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
4. 有機ポリマーにより構成される基材が、該基材表面にSi-OH基を形成するシランカップリング剤からなる変性剤で処理がされていることを特徴とする請求の範囲1に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
5. 有機ポリマーにより構成される基材が、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーで構成していることを特徴とする請求の範囲4に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。
6. 有機ポリマーにより構成される基材が、エチレンービニルアルコール共重合体により構成されることを特徴とする請求の範囲5に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

3 4

7. 基材表面に Si—OH 基を形成するシランカップリング剤が、下記一般式 1 で表示される化合物（一般式 1において、R¹は、イソシアナート基、エポキシ基、ビニル基あるいは塩素基を有する炭化水素基であり、R²、R³、R⁴は、メトキシ基、あるいは、エトキシ基）であることを特徴とする請求の範囲 4 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。



8. 有機ポリマーにより構成される基材が、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーで構成していることを特徴とする請求の範囲 7 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

9. 有機ポリマーにより構成される基材が、エチレンービニルアルコール共重合体により構成されることを特徴とする請求の範囲 8 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

10. チタニアゲルの温水あるいは酸水溶液処理がアナターゼ微結晶中に Ti—OH 基を有するチタニア膜を形成する酸濃度 pH 7 以下および／または期間 1 時間～1 ヶ月および／または温度 30 ℃～120 ℃とするものであることを特徴とする請求の範囲 1 に記載の酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

11. チタニアゲルの温水あるいは酸水溶液処理がアナターゼ微結晶中に Ti—OH 基を有するチタニア膜を形成する酸濃度 pH 7 以下および／または期間 1 時間～1 ヶ月および／または温度 30 ℃～120 ℃とするものであることを特徴とする請求の範囲 2 に記載の酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

12. アパタイトに対して過飽和な水溶液との接触によりアパ

タイト層が表面に形成されたことを特徴とする請求の範囲 1 に記載の酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

1 3 . アパタイトに対して過飽和な水溶液との接触によりアパタイト層が表面に形成されたことを特徴とする請求の範囲 2 に記載の酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

1 4 . 基材を構成する有機ポリマーがエチレンービニルアルコール共重合体であることを特徴とする請求の範囲 1 3 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

1 5 . 有機ポリマーにより構成される基材が、該基材表面に Si—OH 基を形成するシランカップリング剤からなる変性剤で処理がされていることを特徴とする請求の範囲 1 2 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

1 6 . 有機ポリマーにより構成される基材が、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーで構成していることを特徴とする請求の範囲 1 5 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

1 7 . 有機ポリマーにより構成される基材が、エチレンービニルアルコール共重合体により構成されることを特徴とする請求の範囲 1 6 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

1 8 . 基材表面に Si—OH 基を形成するシランカップリング剤が、下記一般式 1 で表示される化合物（一般式 1 において、R¹ は、イソシアナート基、エポキシ基、ビニル基あるいは塩素基を有する炭化水素基であり、R²、R³、R⁴ は、メトキシ基、あるいは、エトキシ基）であることを特徴とする請求の範囲 1 5 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

3 6

$R^1 Si (-O - R^2) (-O - R^3) (-O - R^4) \cdots$ 一般式 1

19. 有機ポリマーにより構成される基材が、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーで構成していることを特徴とする請求の範囲 18 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

20. 有機ポリマーにより構成される基材が、エチレン-ビニルアルコール共重合体により構成されることを特徴とする請求の範囲 19 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

21. アパタイトに対して過飽和な水溶液との接触によりアパタイト層が形成される表面が、チタニアゲルの温水あるいは酸水溶液処理でアナターゼ微結晶中に $Ti-OH$ 基を有するチタニア膜を形成する酸濃度 pH 7 以下および／または期間 1 時間～1ヶ月および／または温度 30 °C～120 °Cにより処理したものであることを特徴とする請求の範囲 12 に記載の酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

22. 基材を構成する有機ポリマーが水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーであることを特徴とする請求の範囲 21 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

23. 基材を構成する有機ポリマーがエチレン-ビニルアルコール共重合体であることを特徴とする請求の範囲 22 に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

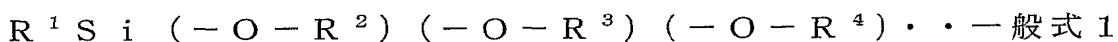
24. 有機ポリマーにより構成される基材が、該基材表面に $Si-OH$ 基を形成するシランカップリング剤からなる変性剤で処理がされていることを特徴とする請求の範囲 21 に記載の人工骨

用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

25. 有機ポリマーにより構成される基材が、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーで構成していることを特徴とする請求の範囲24に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

26. 有機ポリマーにより構成される基材が、エチレンービニルアルコール共重合体により構成されることを特徴とする請求の範囲25に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

27. 基材表面にSi-OH基を形成するシランカップリング剤が、下記一般式1で表示される化合物（一般式1において、R¹は、イソシアナート基、エポキシ基、ビニル基あるいは塩素基を有する炭化水素基であり、R²、R³、R⁴は、メトキシ基、あるいは、エトキシ基）であることを特徴とする請求の範囲24に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。



28. 有機ポリマーにより構成される基材が、水酸基および／またはその誘導体、チオール基、アルデヒド基、アミノ基を含有する有機ポリマーで構成していることを特徴とする請求の範囲27に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

29. 有機ポリマーにより構成される基材が、エチレンービニルアルコール共重合体により構成されることを特徴とする請求の範囲28に記載の人工骨用酸化チタンー有機ポリマー複合材料。

30. シラノール末端を持つ有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシリル末端と式- (CH₂)_n- (nは1以上の整数である。)で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖

を持つポリマーの存在下で、または、さらに必要により溶剤を加えて、チタニウムアルコキシドを加水分解・縮合して得られるゾルを経て得られるポリシキサンまたは式- $(CH_2)_n-$ (n は 1 以上の整数である。) で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマー-二酸化チタンハイブリットを、更にアナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理をして得られた有機系高分子とアナターゼ型酸化チタン微結晶との分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料。

3 1. アナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理が 30 °C ~ 120 °Cまでの温水または酸水溶液中に浸漬することであることを特徴とする請求の範囲 3 0 に記載の有機系高分子とアナターゼ型酸化チタン微結晶との分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料。

3 2. 請求の範囲 3 0 に記載の生体活性無機・有機ハイブリッド材料をアパタイトに対して過飽和な水溶液に浸漬して表面にアパタイトを形成したことを特徴とする生体活性無機・有機ハイブリッド材料。

3 3. 請求の範囲 3 1 に記載の生体活性無機・有機ハイブリッド材料をアパタイトに対して過飽和な水溶液に浸漬して表面にアパタイトを形成したことを特徴とする生体活性無機・有機ハイブリッド材料。

3 4. 請求の範囲項 3 0 に記載の生体活性無機・有機ハイブリッド材料の骨置換材料としての使用。

3 5. 請求の範囲項 3 1 に記載の生体活性無機・有機ハイブリッド材料の骨置換材料としての使用。

3 6 . 請求の範囲項 3 2 に記載の生体活性無機・有機ハイブリッド材料の骨置換材料としての使用。

3 7 . 請求の範囲項 3 3 に記載の生体活性無機・有機ハイブリッド材料の骨置換材料としての使用。

3 8 . シラノール末端を持つ有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシシリル末端とポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下でチタニウムアルコキシドを加水分解・縮合して得られるゾルからなる骨修復材料としての使用。

3 9 . シラノール末端を持つ有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシシリル末端と式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下で、または、さらに必要により溶剤を加えて、チタニウムアルコキシドを加水分解・縮合してゾルまたはゾル溶液を作製し、ゾル溶液からポリシロキサンまたは式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマー-二酸化チタンハイブリットを生成させ、次いでアナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理をして有機系高分子とアナターゼ型酸化チタン微結晶とが分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料を製造する方法。

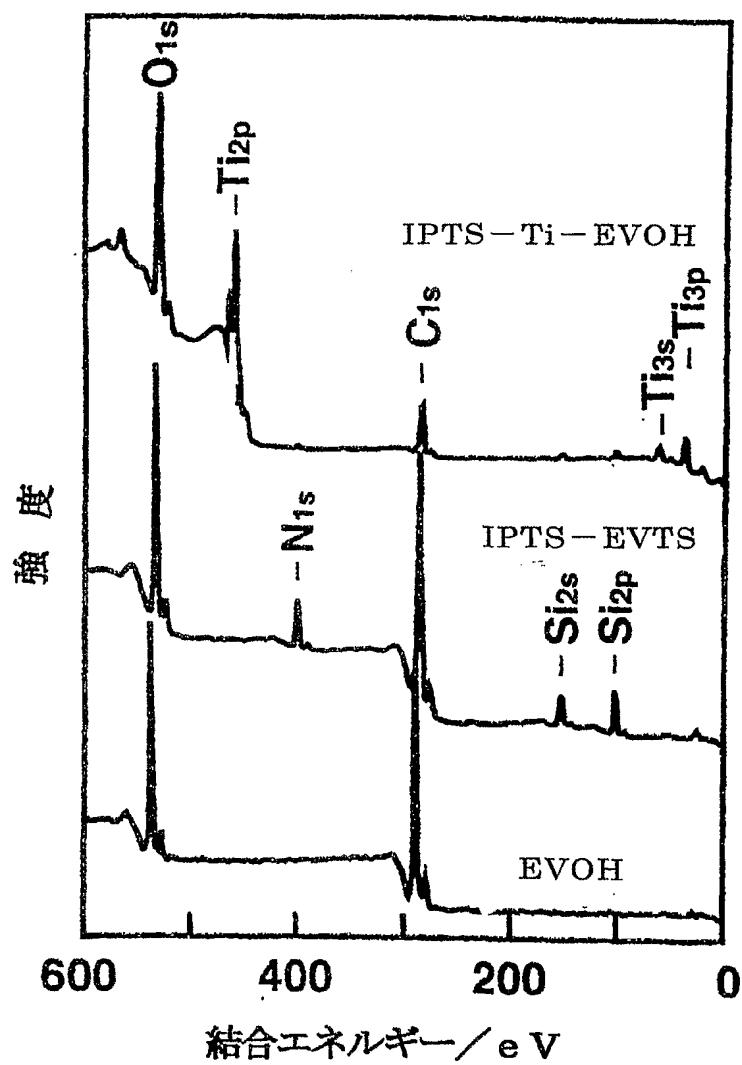
4 0 . アナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理が、温水または酸水溶液中に浸漬する処理であることを特徴とする請求の範囲 3 9 に記載の有機系高分子とアナターゼ型微結晶酸化チタンとが分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料を製造する方法。

4 0

4 1 . シラノール末端有機ポリシロキサンおよび／またはアルコキシリル末端と式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマーの存在下で、または、さらに必要により溶剤を加えて、チタニウムアルコキシドを加水分解・縮合してゾルまたはゾル溶液を作製し、ゾル溶液からポリシキサンまたは式- $(CH_2)_n-$ （nは1以上の整数である。）で表されるアルキレン基を持つポリアルキレンオキシド鎖を持つポリマー-二酸化チタンハイブリッドを生成させ、次いでアナターゼ型酸化チタン微結晶を生成させる処理をして有機系高分子とアナターゼ型微結晶酸化チタンとが分子レベルで結合した生体活性無機・有機ハイブリッド材料を製造し、得られた生体活性無機・有機ハイブリッド材料をアパタイトに対して過飽和な水溶液中に浸漬して前記生体活性無機・有機ハイブリッド材料表面にアパタイトを形成したことを特徴とする生体活性無機・有機ハイブリッド材料を製造する方法。

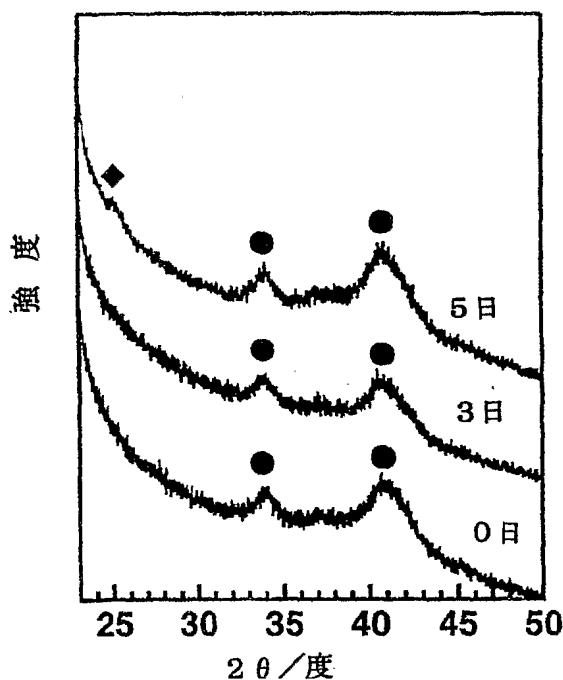
1 / 1 6

第1図

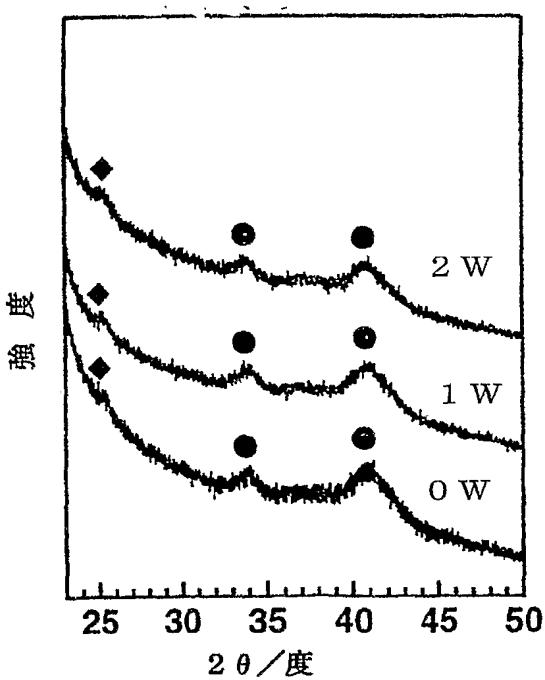


2 / 1 6

第2図

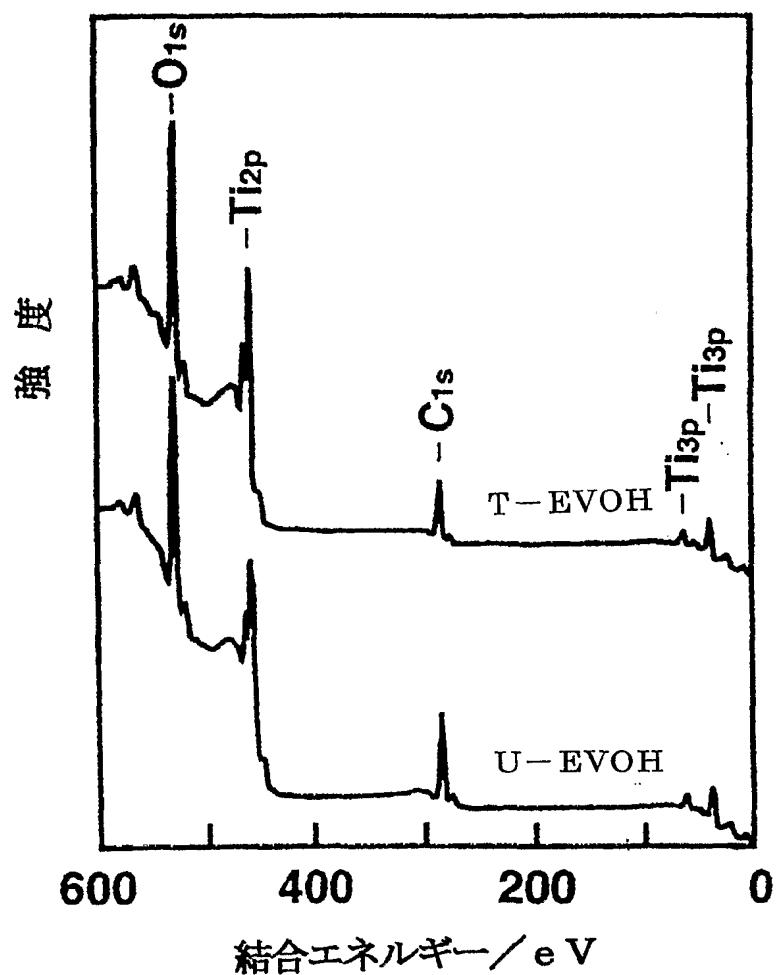


第3図



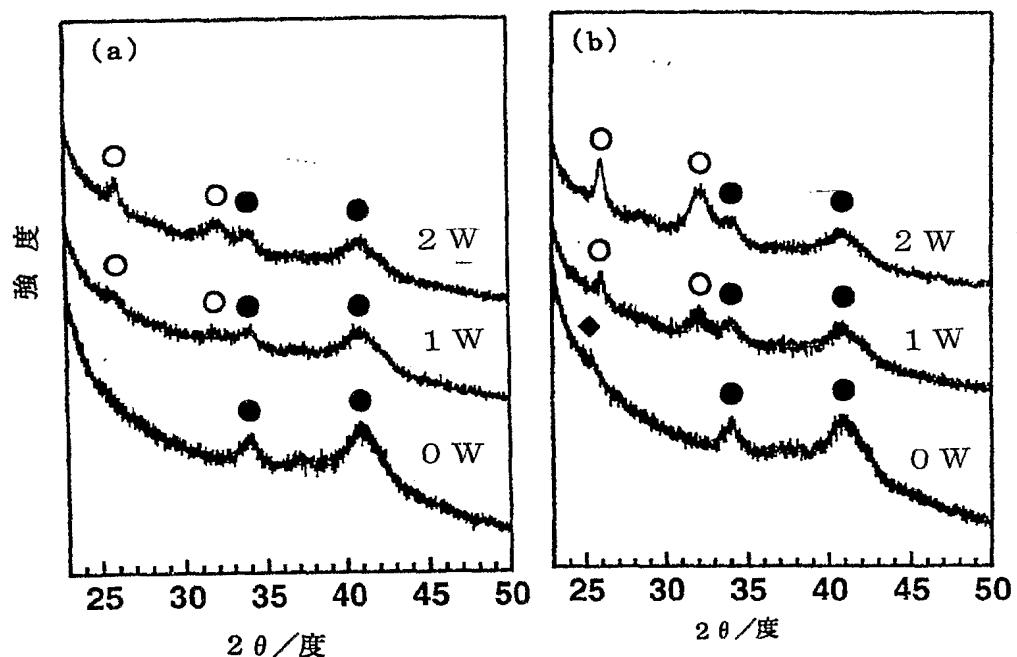
3 / 1 6

第4図



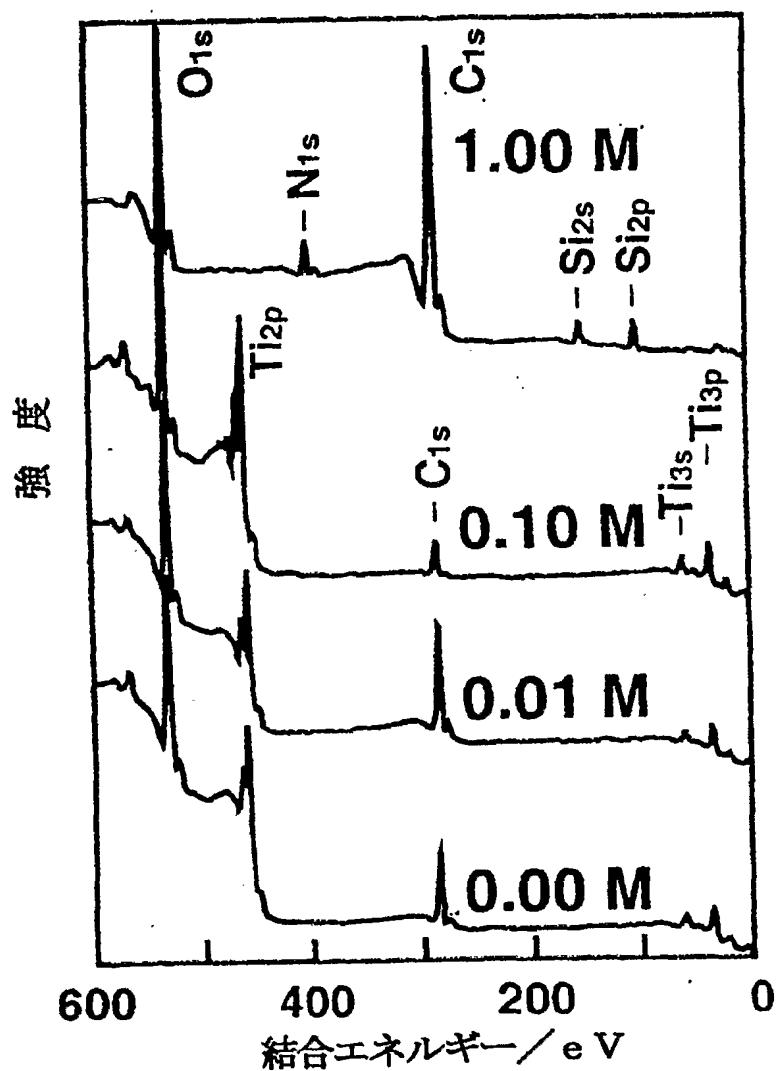
4 / 16

第5図



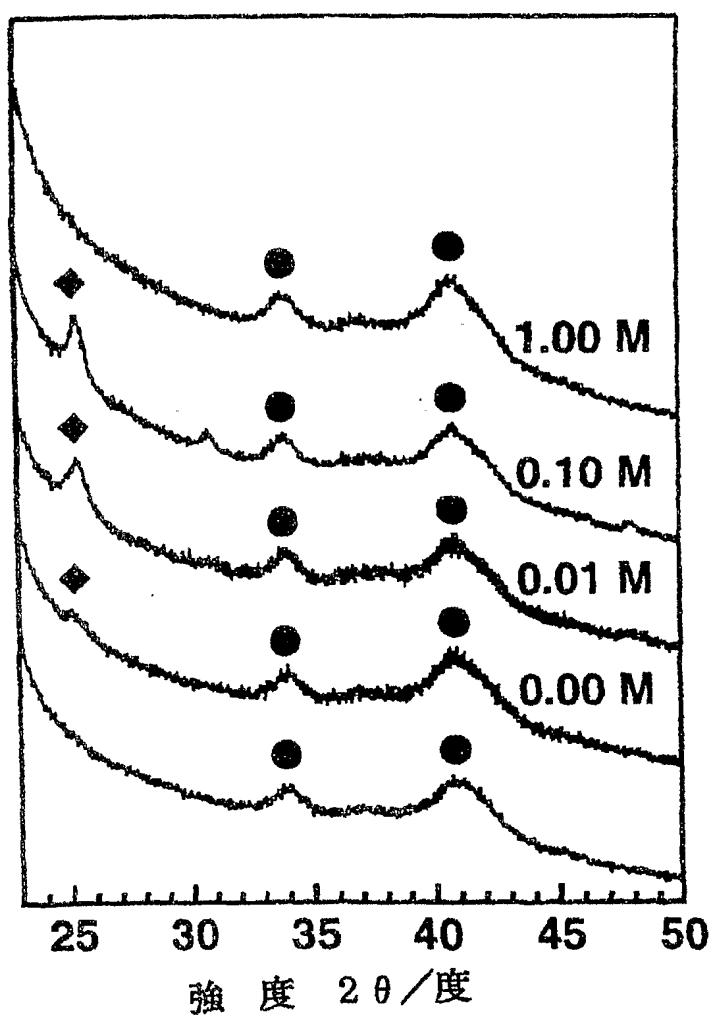
5 / 16

第6図



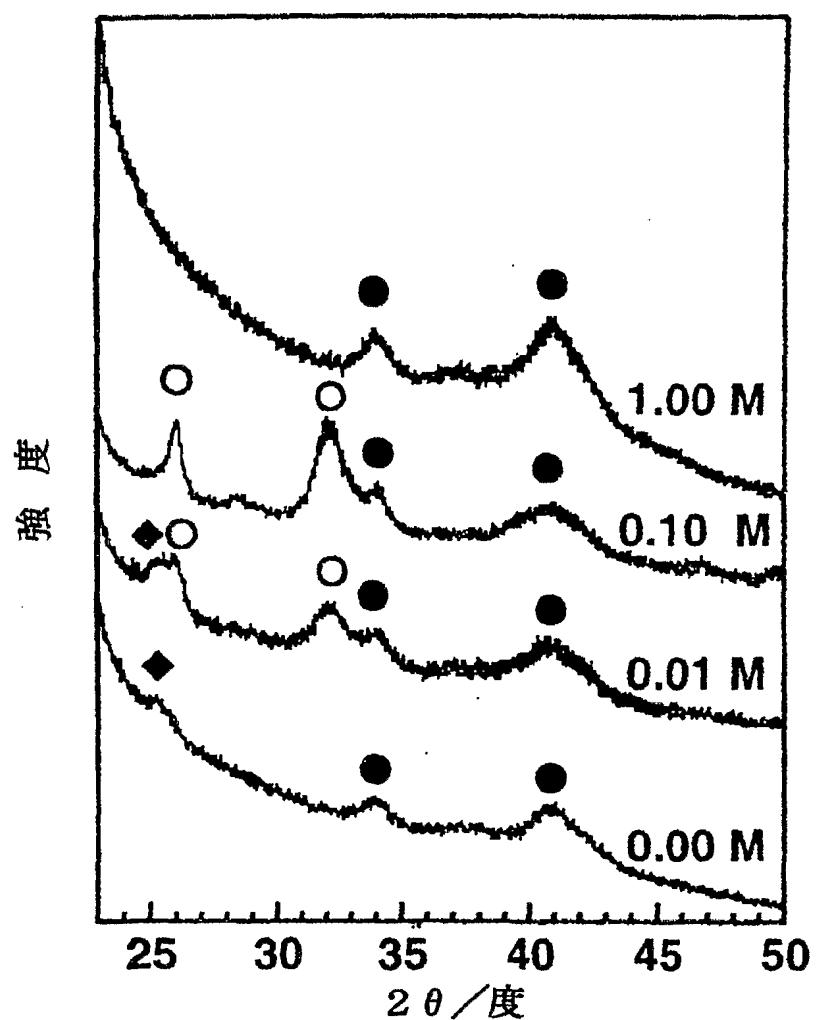
6 / 1 6

第 7 図



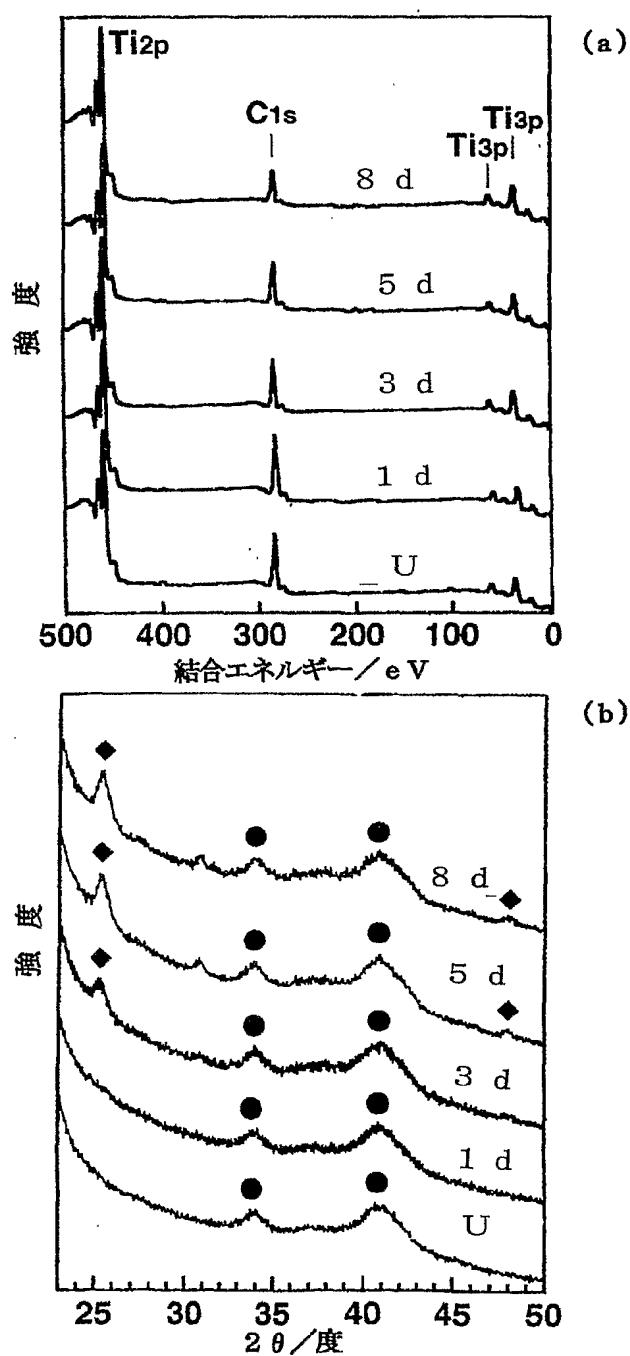
7 / 1 6

第 8 図



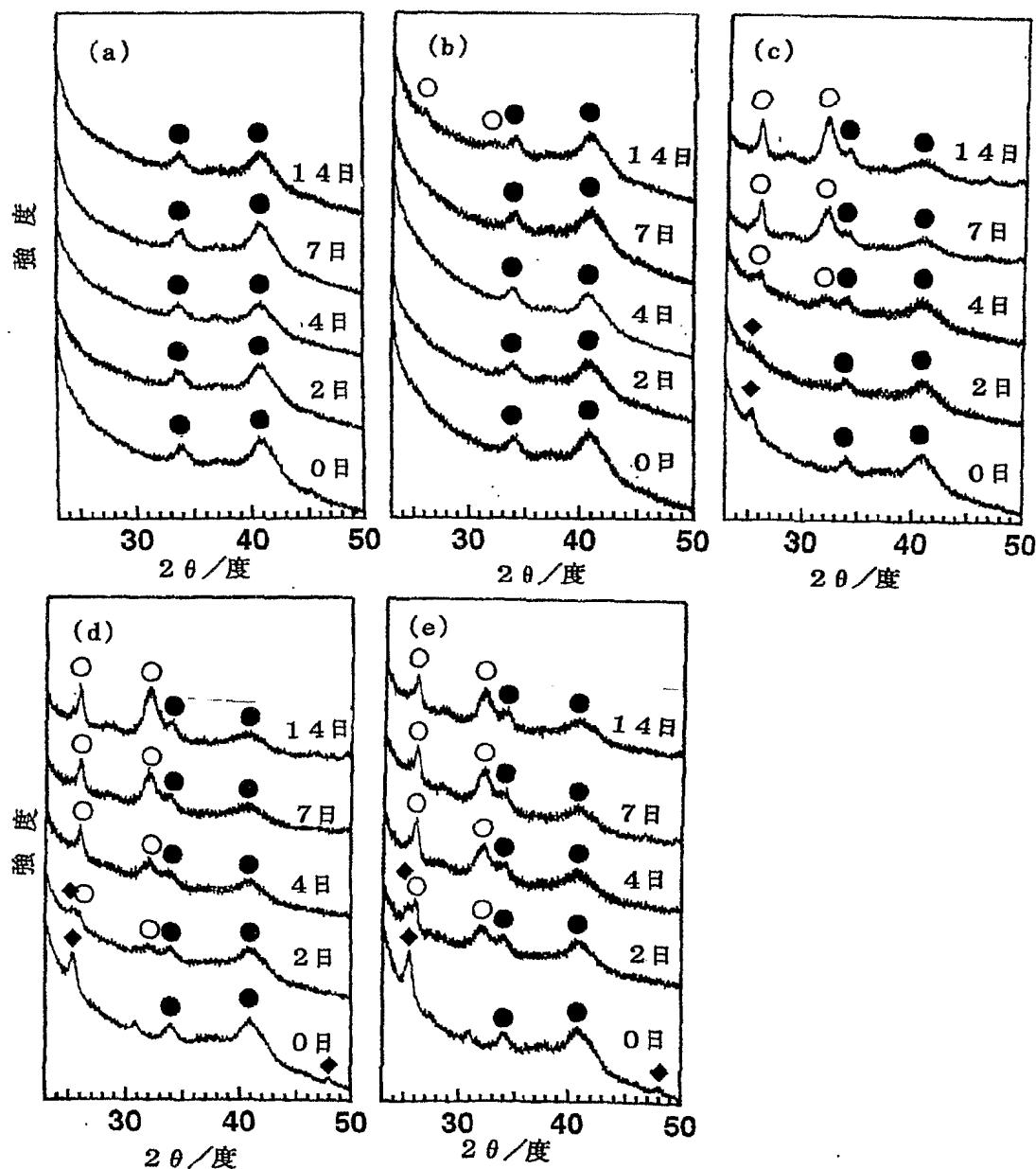
8 / 1 6

第9図



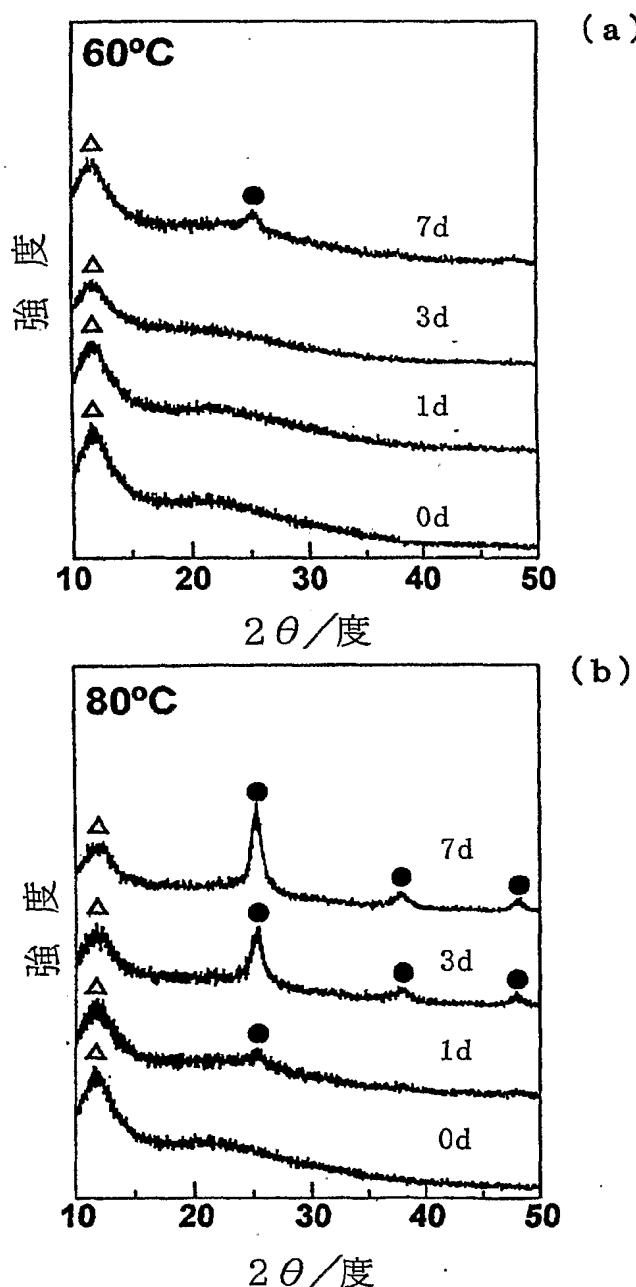
9 / 16

第10図



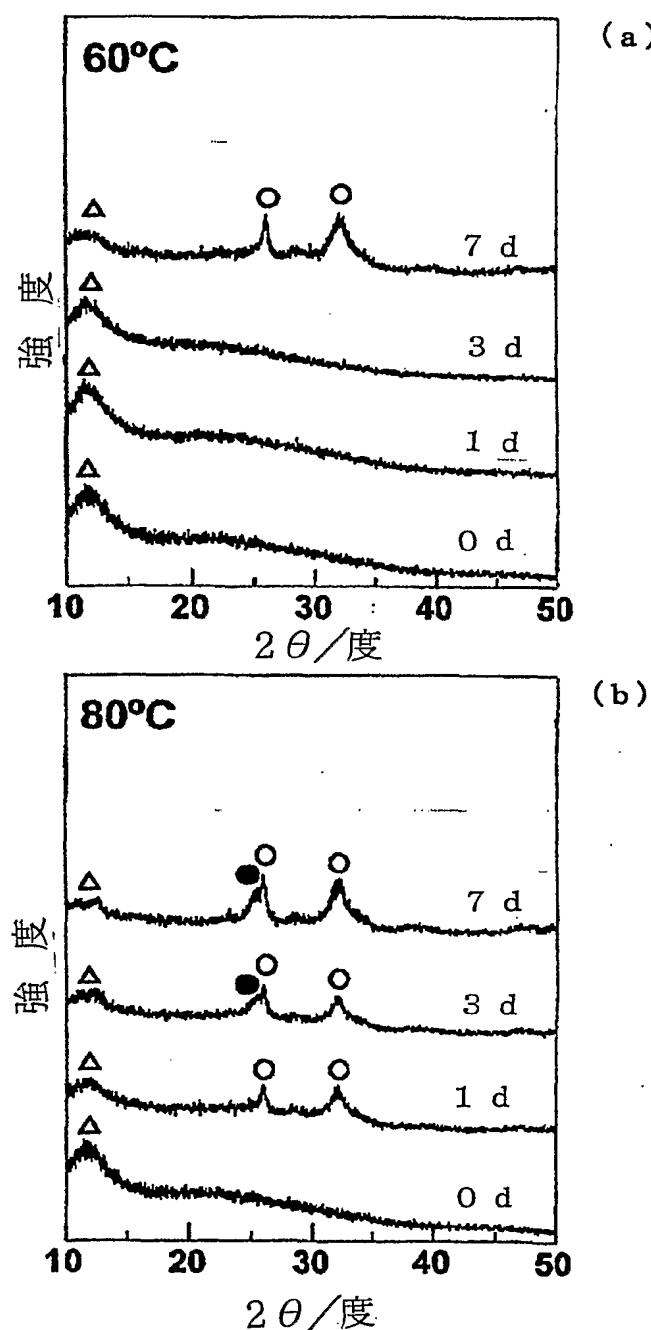
10 / 16

第 11 図



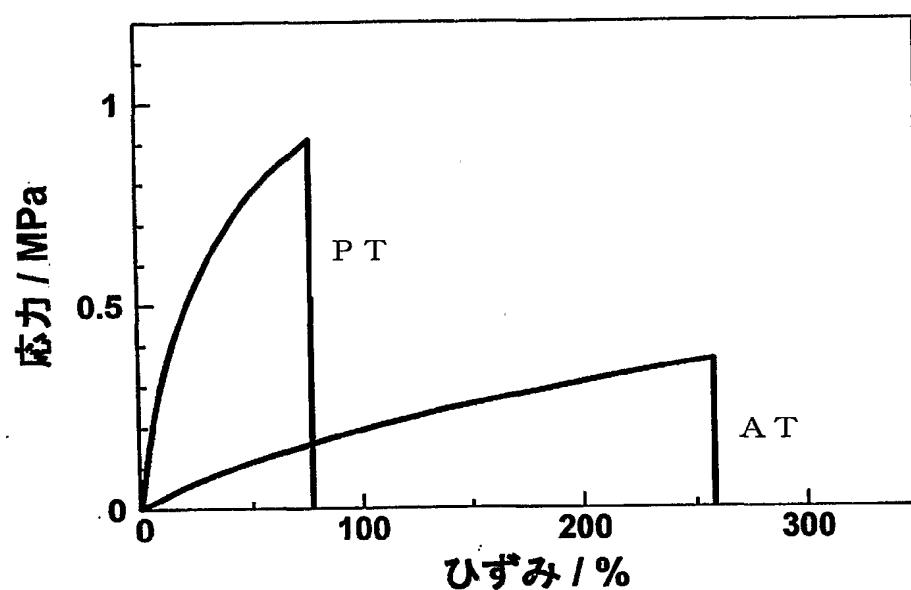
1 1 / 1 6

第 12 図



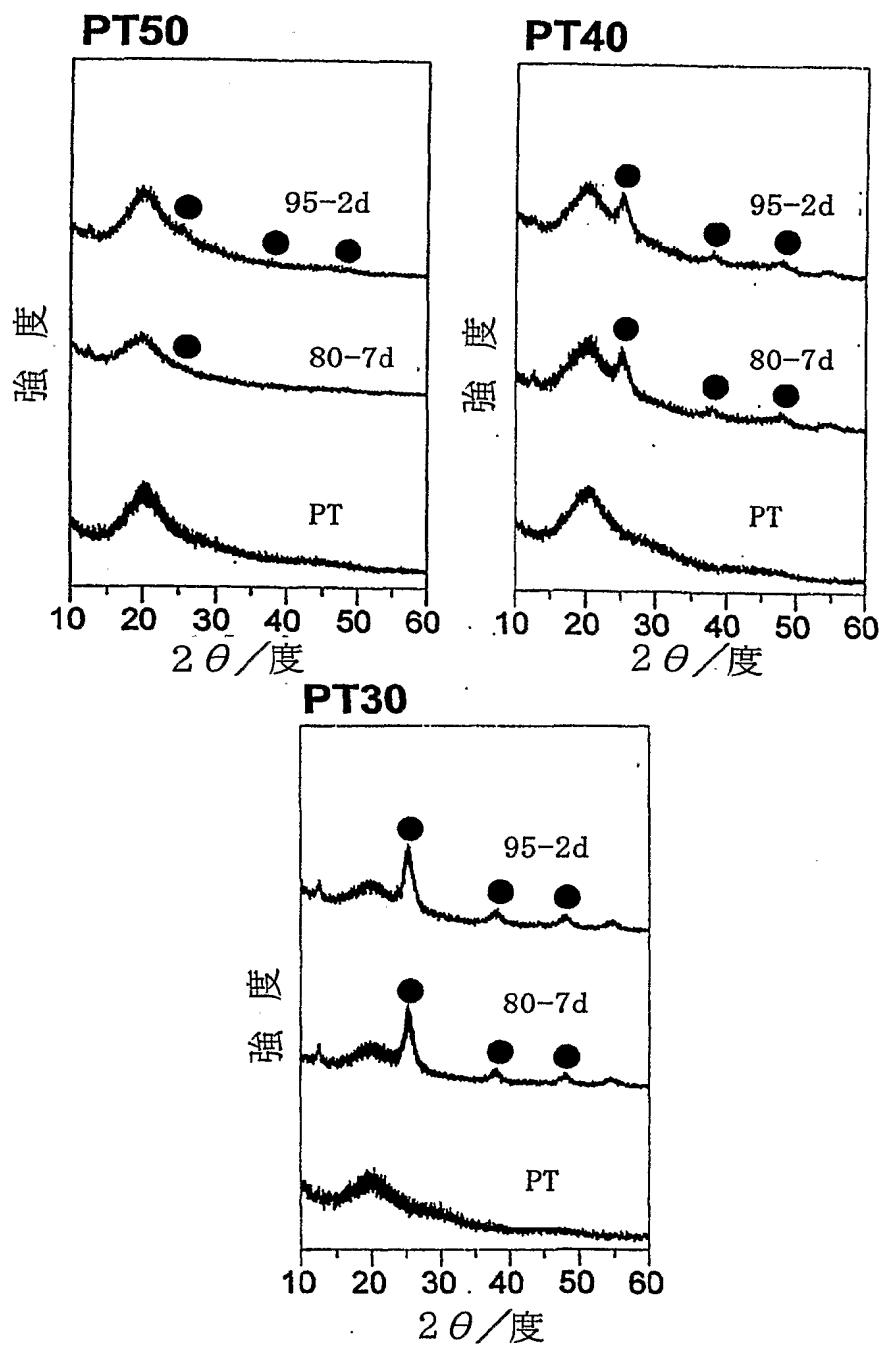
1 2 / 1 6

第 13 図



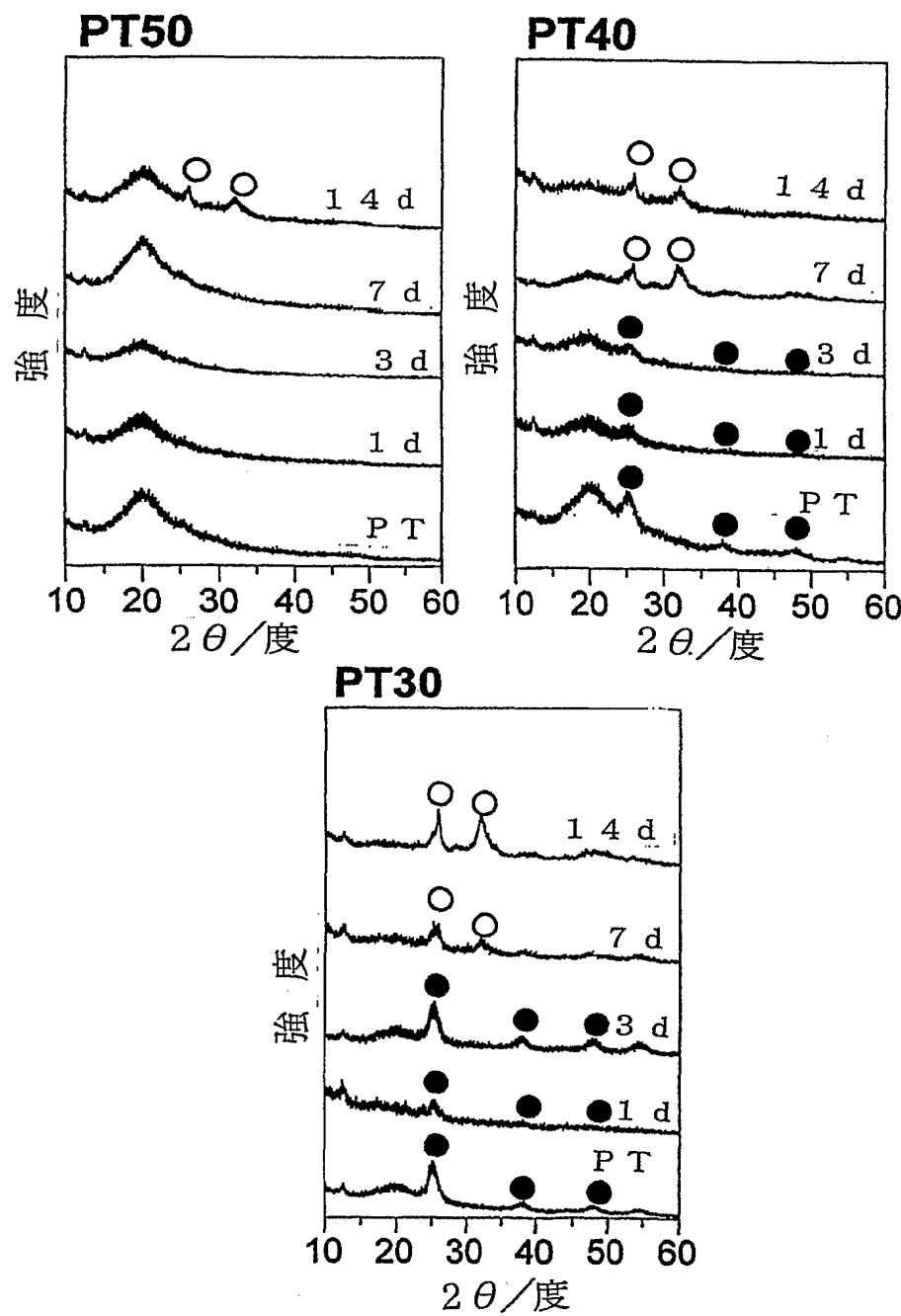
13 / 16

第14図



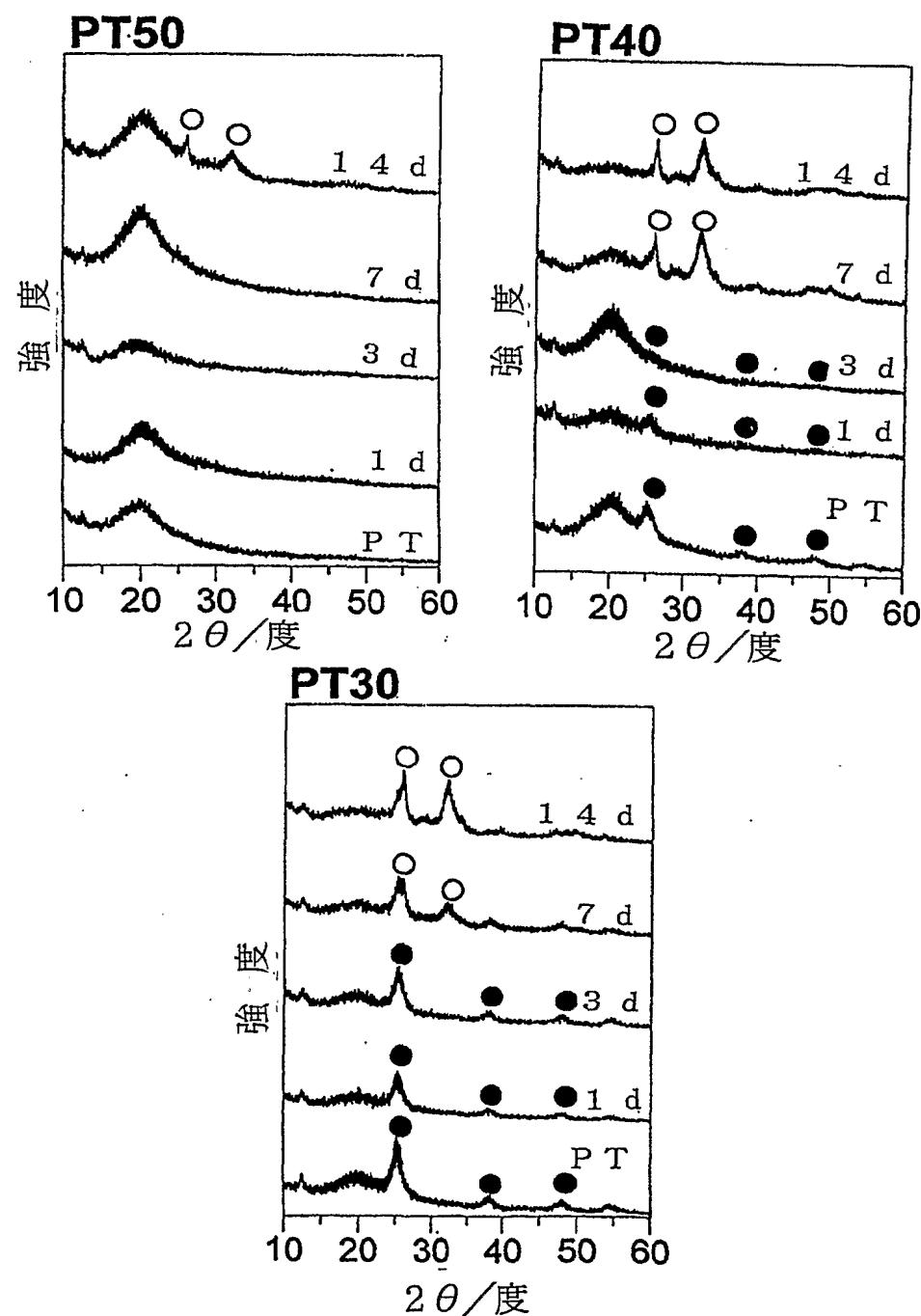
14 / 16

第15図



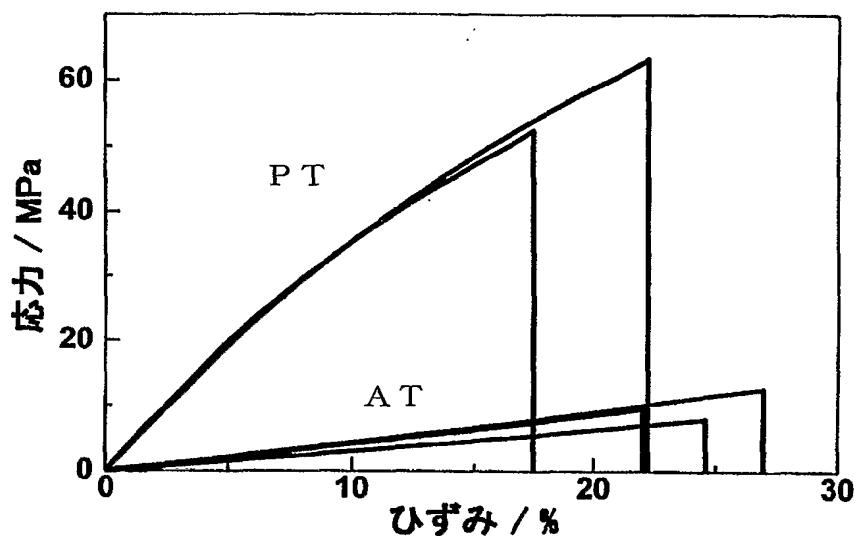
15 / 16

第16図



16 / 16

第17図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04242

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2001-79080 A (Tadashi KOKUBO et al.), 27 March, 2001 (27.03.01), Full text (Family: none)	1,2,10-13, 21-22,30-41 3,14,23 4-9,15-20, 24-29
X Y A	JP 11-164880 A (Nippon Electric Glass Co., Ltd.), 22 June, 1999 (22.06.99), Full text (Family: none)	1,2,10-13, 21-22,30-41 3,14,23 4-9,15-20, 24-29
X Y A	JP 10-108905 A (Akiyoshi OZAKA et al.), 28 April, 1998 (28.04.98), Full text (Family: none)	1,2,10-13, 21-22,30-41 3,14,23 4-9,15-20, 24-29

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search 04 July, 2002 (04.07.02)	Date of mailing of the international search report 23 July, 2002 (23.07.02)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04242

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-327314 A (NOF Corp.), 28 November, 2000 (28.11.00), Full text (Family: none)	3, 14, 23

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/04242

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61L 27/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61L 27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 2001-79080 A (小久保 正 他1名) 2001. 03. 27, 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 10-13, 21-22, 30-41
Y		3, 14, 23,
A		4-9, 15-20, 24-29
X	J P 11-164880 A (日本電気硝子株式会社) 1999. 06. 22, 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 10-13, 21-22, 30-41
Y		3, 14, 23,

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 04.07.02	国際調査報告の発送日 23.07.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 八原 由美子  電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A		4-9, 15-20, 24-29
X	J P 10-108905 A (尾坂 明義 他1名) 1998. 04. 28, 全文(ファミリーなし)	1, 2, 10-13, 21-22, 30-41
Y		3, 14, 23,
A		4-9, 15-20, 24-29
Y	J P 2000-327314 A (日本油脂株式会社) 2000. 11. 28, 全文(ファミリーなし)	3, 14, 23,